

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**ESTUDIO CLÍNICO Y DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL DE
LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA Y OTRAS
DEMENCIAS DE INICIO FOCAL**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Jordi Matías-Guiu Antem

Bajo la dirección de los doctores

Jorge Matías-Guiu Guía
José Luis Carreras Delgado

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**ESTUDIO CLÍNICO Y
DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL
DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA
Y OTRAS DEMENCIAS DE INICIO FOCAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jordi Matías-Guiu Antem

Directores:

Prof. Jorge Matías-Guiu Guía

Prof. José Luis Carreras Delgado

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**ESTUDIO CLÍNICO Y
DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL
DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA
Y OTRAS DEMENCIAS DE INICIO FOCAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jordi Matías-Guiu Antem

Directores:

Prof. Jorge Matías-Guiu Guía

Prof. José Luis Carreras Delgado

Madrid, 2013

AGRADECIMIENTOS

En estas breves líneas quisiera destacar mi agradecimiento por una serie de personas gracias a las cuales este proyecto ha sido posible:

Al Prof. Jorge Matías-Guiu Guía, mi padre, mi mejor maestro y ahora también director de tesis, que me ha transmitido su vocación por muchas facetas de la vida, incluido la neurología.

Al Prof. José Luis Carreras Delgado por su gran apoyo y motivación en la realización de este proyecto, y la confianza depositada en el mismo.

A la Dra. María Nieves Cabrera Martín, por su inestimable ayuda y colaboración en el trabajo.

A los Dres. Rocío García-Ramos, Alberto Marcos, Teresa Moreno y Jesús Porta por su ayuda en las diferentes etapas de la tesis.

Al Dr. Jordi Peña Casanova y a todo su equipo, especialmente a Rosa Maria Manero, neuropsicóloga, por sus enseñanzas durante mi rotación en la Sección de Neurología de la Conducta y Demencias del Hospital del Mar en Barcelona.

A todos los neurólogos, médicos nucleares, residentes, neuropsicólogos, personal de enfermería, auxiliares y administrativos que forman parte de los servicios de Neurología y Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, por su apoyo en la realización de este trabajo.

A los miembros de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense.

A mi madre, la Dra. María Antem Blasco, a Andreu, mi hermano, y a Ana María, tan importantes para mí.

Y, muy especialmente, a todos los pacientes incluidos en el estudio así como a sus familiares y cuidadores: su ejemplo de lucha contra la enfermedad supone un estímulo y una motivación especial para continuar avanzando.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| Listado de abreviaturas | VIII |
| Índice de tablas | IX |
| Índice de figuras | XIII |
| | |
| 1. INTRODUCCIÓN. | 2 |
| 1.1. Demencias y enfermedades neurodegenerativas. | 5 |
| 1.1.1. Generalidades. | 5 |
| 1.1.2. Diagnóstico y tipos clínicos. | 6 |
| 1.1.3. Clasificación anatomopatológica. | 12 |
| 1.2. Demencias de inicio focal. | 18 |
| 1.2.1. Afasia progresiva primaria. | 18 |
| 1.2.2. Atrofia cortical posterior y otras demencias de inicio focal. | 23 |
| 1.3. Neuroimagen funcional en las enfermedades neurodegenerativas. | 26 |
| 1.3.1. Estudios de PET en demencias. | 29 |
| 1.3.2. Estudios de PET y VBM en afasia progresiva primaria y otras demencias de inicio focal. | 31 |
| | |
| 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS. | 35 |
| | |
| 3. MÉTODOS. | 37 |
| 3.1. Diseño de la investigación. | 38 |
| 3.2. Población y ámbito del estudio. | 38 |
| 3.3. Periodo del estudio. | 39 |
| 3.4. Protocolo del estudio. | 39 |
| 3.5. Instrumentos clínicos y neuropsicológicos. | 42 |
| 3.5.1. Recogida de datos. | 42 |
| 3.5.2. Exploración neurológica. | 42 |
| 3.5.3. Lateralidad. | 43 |
| 3.5.4. Mini-Mental State Examination (MMSE). | 44 |

| | | |
|---------|--|----|
| 3.5.5. | Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE). | 44 |
| 3.5.6. | Pruebas incluidas en el Proyecto NEURONORMA. | 45 |
| 3.5.7. | Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia (IDDD). | 45 |
| 3.5.8. | Functional Activities Questionnaire (FAQ). | 46 |
| 3.5.9. | Progressive Aphasia Severity Scale (PASS). | 46 |
| 3.5.10. | Clinical Dementia Rating (CDR). | 46 |
| 3.6. | Tomografía por emisión de positrones. | 47 |
| 3.6.1. | Adquisición de las imágenes. | 47 |
| 3.6.2. | Análisis visual de las imágenes. | 48 |
| 3.6.3. | Preprocesado y análisis estadístico basado en vóxels. | 48 |
| 3.7. | Análisis estadístico. | 51 |
| 4. | RESULTADOS. | 54 |
| 4.1. | Descripción de la muestra. | 55 |
| 4.2. | Afasia progresiva primaria. | 59 |
| 4.2.1. | Características demográficas y variantes clínicas. | 59 |
| 4.2.2. | Exploración neurológica. | 63 |
| 4.2.3. | Minimental State Examination (MMSE) y Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE). | 64 |
| 4.2.4. | Evaluación funcional de las actividades de la vida diaria: escalas Functional Activities Questionnaire (FAQ) e Interview for Deterioration in Daily living activities in Dementia (IDDD). | 70 |
| 4.2.5. | Evaluación funcional del lenguaje: escala Progressive Aphasia Score Severity (PASS). | 79 |
| 4.2.6. | Correlación entre actividades de la vida diaria (IDDD, FAQ), lenguaje (PASS) y cognición global (MMSE, ACE). | 85 |
| 4.2.7. | Evolución clínica. Curva de supervivencia | 85 |
| 4.2.8. | Metabolismo cerebral en la APP. Validez de los criterios diagnósticos. | 89 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 4.2.9. | Metabolismo cerebral en la APP plus y formas evolucionadas. | 105 |
| 4.2.10. | Validez del análisis visual de FDG-PET en la APP. | 114 |
| 4.2.11. | Metabolismo cerebral en las variantes de APP con diagnóstico con apoyo por imagen. | 116 |
| 4.3. | Otros grupos. | 127 |
| 4.3.1. | Atrofia cortical posterior. | 128 |
| 4.3.2. | Degeneración corticobasal y parálisis supranuclear progresiva. | 131 |
| 4.3.3. | Alucinaciones auditivas. | 135 |
| 4.3.4. | Demencia frontotemporal variante conductual. | 137 |
| 4.3.5. | Demencia tipo Alzheimer típica, demencia tipo Alzheimer con predominio de lenguaje y afasia logopénica. | 138 |
| 4.4. | Reflejos primitivos: topografía mediante neuroimagen funcional. | 143 |
| 5. | DISCUSIÓN | 149 |
| 5.1. | Afasia progresiva primaria | 150 |
| 5.1.1. | Características demográficas y factores asociados. | 150 |
| 5.1.2. | Clínica y neuroimagen funcional de las tres variantes: validez de los nuevos criterios de APP. | 153 |
| 5.1.3. | Evolución de la APP: clínica y neuroimagen funcional. | 163 |
| 5.1.4. | Instrumentos para el estudio de los pacientes con APP. | 170 |
| 5.2. | Atrofia cortical posterior y Alucinaciones auditivas. | 175 |
| 5.3. | Limitaciones del estudio. | 176 |
| 6. | CONCLUSIONES | 179 |
| 7. | RESUMEN. | 182 |

| | | |
|------------|---|-----|
| 8. | SUMMARY | 190 |
| 9. | BIBLIOGRAFÍA | 197 |
| 10. | ANEXOS. | 235 |
| A1. | Criterios para el diagnóstico clínico de la afasia progresiva primaria y sus variantes (Gorno-Tempini y cols 2011). | 236 |
| A2. | Criterios diagnósticos de las variantes de afasia progresiva primaria apoyados con imagen. | 238 |
| A3. | Hoja de registro. | 239 |
| A4. | Interview for Deterioration in Daily living activities in Dementia (IDDD) | 245 |
| A5. | Functional Activities Questionnaire (FAQ). | 248 |
| A6. | Progressive Aphasia Severity Scale (PASS) | 249 |
| A7. | Clinical dementia rating (CDR). | 251 |
| A8. | Tabla-Resumen de pacientes con APP. | 252 |
| A9. | Tabla-Resumen del pacientes controles | 255 |

LISTADO DE ABREVIATURAS

APP: Afasia progresiva primaria.

APP-G: Afasia progresiva primaria (variante agramatical o no fluente).

APP-S: Afasia progresiva primaria (variante semántica).

APP-L: Afasia progresiva primaria (variante logopénica).

APP plus: Afasia progresiva primaria plus.

BA: área de Brodmann.

cols.: colaboradores.

DFT vc: variante conductual de la demencia frontotemporal.

EA: enfermedad de Alzheimer.

FDG: 2-deoxi-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucosa.

FWHM: Full Width at Half Maximum.

MNI: Montreal Neurological Institute.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PSP: Parálisis supranuclear progresiva.

ROI: Regiones de interés.

RM: Resonancia Magnética.

SPECT: Tomografía por emisión de fotón único.

SPM: Statistical Parametric Mapping.

TC: Tomografía Computarizada.

VBM: voxel-based morphometry.

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| 1.1. Características clínicas de las demencias corticales y subcorticales. | 9 |
| 1.2. Criterios diagnósticos de demencia frontotemporal variante conductual posible y probable (Rascovsky y cols 2007). | 12 |
| 1.3. Clasificación de las enfermedades neurodegenerativas según las inclusiones halladas en el estudio histológico. | 12 |
| 1.4. Clasificación de las enfermedades neurodegenerativas según la proteína filamentosa acumulada | 13 |
| 1.5. Criterios diagnósticos propuestos para la atrofia cortical posterior (Mendez y cols. 2002) | 24 |
| 3.1. Criterios de inclusión y exclusión. | 41 |
| 4.1. Características principales de los grupos. | 59 |
| 4.2. Características demográficas de los pacientes con afasia progresiva primaria | 60 |
| 4.3. Síntomas asociados en algún momento de la evolución. | 61 |
| 4.4. Características demográficas y antecedentes personales de cada forma clínica. | 62 |
| 4.5. Síntomas referidos en cada forma clínica. | 62 |
| 4.6. Hallazgos de la exploración neurológica en cada forma clínica. | 64 |
| 4.7. Resultados obtenidos en MMSE y ACE. Variantes de APP (4.7A) y grupos APP y APP plus (4.7B). | 65 |
| 4.8. Comparación de las puntuaciones en los diferentes tests y subtests entre los grupos APP-G y APP-L (izquierda), y APP y APP plus (derecha). Prueba U de Mann-Withney. | 67 |
| 4.9. Puntos de corte del cociente VLOM para la discriminación entre APP-L y el resto de APP. | 68 |
| 4.10. Correlación entre las diferentes escalas de actividad funcional en la APP. | 70 |
| 4.11. Puntuaciones en las escalas IDDD y FAQ en la APP y APP plus. Prueba de la mediana. | 72 |
| 4.12. Área bajo la curva (ABC), error estándar e intervalo de confianza al 95% | 73 |

| | |
|---|----|
| de las curvas ROC para la discriminación entre APP y APP plus. | |
| 4.13. Puntos de corte de la escala FAQ para la discriminación entre APP y APP plus. | 74 |
| 4.14. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades básicas) para la discriminación entre APP y APP plus. | 74 |
| 4.15. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades complejas) para la discriminación entre APP y APP plus. | 74 |
| 4.16. Puntos de corte de la escala IDDD (puntuación total) para la discriminación entre APP y APP plus. | 75 |
| 4.17. Área bajo la curva (ABC), error estándar e intervalo de confianza al 95% de las curvas ROC para la discriminación entre APP-G y APP-G plus. | 76 |
| 4.18. Área bajo la curva (ABC), error estándar e intervalo de confianza al 95% de las curvas ROC para la discriminación entre APP-L y APP-L plus. | 76 |
| 4.19. Puntos de corte de la escala FAQ para la discriminación entre APP-G y APP-G plus. | 77 |
| 4.20. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades básicas) para la discriminación entre APP-G y APP-G plus. | 77 |
| 4.21. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades complejas) para la discriminación entre APP-G y APP-G plus. | 77 |
| 4.22. Puntos de corte de la escala IDDD (puntuación total) para la discriminación entre APP-G y APP-G plus | 77 |
| 4.23. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades básicas) para la discriminación entre APP-L y APP-L plus | 78 |
| 4.24. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades complejas) para la discriminación entre APP-L y APP-L plus. | 78 |
| 4.25. Puntos de corte de la escala IDDD (puntuación total) para la discriminación entre APP-L y APP-L plus. | 79 |
| 4.26. Puntos de corte de la escala FAQ para la discriminación entre APP-L y APP-L plus. | 79 |
| 4.27. Escala PASS en las variantes de APP. Prueba de la mediana y U de Mann-Whitney. | 84 |
| 4.28. Factores asociados a riesgo de progresión a APP plus. Regresión de Cox. | 88 |
| 4.29. Clústers con menor metabolismo en el grupo de APP en comparación con | 91 |

| | |
|---|-----|
| el grupo de controles sanos. | |
| 4.30. Clústers con menor metabolismo en el grupo de APP-G en comparación con el grupo de controles sanos. | 93 |
| 4.31. Clústers con menor metabolismo en el grupo de APP-S en comparación con el grupo de controles sanos. | 99 |
| 4.32. Clústers con menor metabolismo en el grupo de APP-L en comparación con el grupo de controles sanos. | 102 |
| 4.33. Estudio de la clasificación clínica según los nuevos criterios como test diagnóstico en los tipos de APP, considerando el análisis de PET con SPM como gold standard. | 104 |
| 4.34. Estudio de la clasificación clínica como test diagnóstico en los tipos de APP, tomando el análisis de PET con SPM como gold standard. Estudio del diagnóstico APP-Agramatical | 104 |
| 4.35. Estudio de la clasificación clínica como test diagnóstico en los tipos de APP, tomando el análisis de PET con SPM como gold standard. Estudio del diagnóstico APP-Semántica | 105 |
| 4.36. Estudio de la clasificación clínica como test diagnóstico en los tipos de APP, tomando el análisis de PET con SPM como gold standard. Estudio del diagnóstico APP-Logopénica. | 105 |
| 4.37. Clústers con menor metabolismo en el grupo de APP con parkinsonismo comparado con el grupo de controles sanos. | 106 |
| 4.38. Clústers con mayor y menor metabolismo en el grupo de APP comparado con el grupo de degeneración corticobasal con afasia no fluente. | 107 |
| 4.39. Clústers con mayor y menor metabolismo en el grupo de APP-G comparado con el grupo de pacientes con parálisis supranuclear progresiva y afasia no fluente. | 108 |
| 4.40. Estudio del análisis visual de la PET como test diagnóstico en los tipos de APP, tomando el análisis de PET con SPM como gold standard. | 114 |
| 4.41. Resumen del diagnóstico clínico y de PET (análisis visual y estadístico basado en vóxeles) de cada paciente con APP. | 115 |
| 4.42. Comparación del metabolismo cerebral entre tipos de APP con diagnóstico con apoyo de imagen con controles sanos. | 118 |
| 4.43. Comparación del metabolismo cerebral entre tipos de APP con | 120 |

| | |
|---|-----|
| diagnóstico con apoyo de imagen. | |
| 4.44. Características demográficas y clínicas de los grupos con demencia tipo Alzheimer, demencia frontotemporal variante conductual y otros. | 127 |
| 4.45. Grupo de otros diagnósticos. | 128 |
| 4.46. Clústers con menor metabolismo en el grupo de atrofia cortical posterior en comparación con el grupo de controles sanos. | 129 |
| 4.47. Clústers con menor metabolismo cerebral en el grupo de degeneración corticobasal en comparación con controles sanos. | 133 |
| 4.48. Clústers con menor metabolismo cerebral en el grupo de parálisis supranuclear progresiva en comparación con controles sanos. | 134 |
| 4.49. Características clínicas del grupo de EA típica y EA con predominio de afasia. | 139 |
| 4.50. Clústers con menor metabolismo cerebral en el grupo de pacientes con EA típica (sin predominio de afasia) en comparación con controles. | 140 |
| 4.51. Clústers con menor metabolismo en el grupo de pacientes con EA con predominio de afasia en comparación con controles. | 141 |
| 4.52. Comparación entre el metabolismo cerebral del grupo de EA con predominio de afasia y EA típica sin predominio de afasia. | 142 |
| 4.53. Edad, tiempo de evolución, cognición global y estado funcional según la presencia o ausencia de reflejos primitivos. | 144 |
| 4.54. Clústers con menor metabolismo cerebral en el grupo de pacientes con reflejo glabelar en comparación con los pacientes sin reflejos primitivos. | 146 |
| 5.1. Edad y sexo en diferentes estudios de APP. | 153 |
| 5.2. Factores de sospecha de evolución a parkinsonismo o ELA en la APP-G. | 169 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| 1.1. Superposición entre taupatías, sinucleinopatías y amiloidosis. | 17 |
| 1.2. Anatomía patológica de la APP. | 22 |
| 1.3. Detección mediante una cámara PET. | 28 |
| 3.1. Grupos de pacientes incluidos en el estudio. | 39 |
| 4.1. Edad de los pacientes incluidos. Gráfico de frecuencias. | 55 |
| 4.2. Edad de inicio. Gráfico de frecuencias. | 56 |
| 4.3. Años de escolaridad. Gráfico de frecuencias. | 57 |
| 4.4. Grupos formados a partir de los criterios de inclusión. | 58 |
| 4.5. Curva COR. Discriminación entre APP-L y el resto de tipos de APP con el cociente VLOM. | 68 |
| 4.6. Curva COR. Discriminación entre APP y APP plus mediante MMSE y ACE. | 69 |
| 4.7. Puntuación en la escala FAQ según el tiempo de evolución. | 71 |
| 4.8. Puntuación en la escala IDDD según el tiempo de evolución. | 72 |
| 4.9. Curvas COR: Discriminación entre APP y APP plus mediante FAQ e IDDD. | 73 |
| 4.10. Curvas COR. Discriminación entre APP-G y APP-G plus con FAQ e IDDD. | 76 |
| 4.11. Curva COR. Discriminación entre APP-L y APP-L plus con FAQ e IDDD. | 78 |
| 4.12. Escala PASS en las variantes de APP. | 81 |
| 4.13. Puntuaciones medianas de cada variante de APP en la escala PASS. | 83 |
| 4.14. Evolución de la APP. | 86 |
| 4.15. Curva de supervivencia en la APP hasta la aparición de un segundo síntoma o déficit extralingüístico. | 87 |
| 4.16. Curva de supervivencia hasta la aparición de un segundo síntoma o déficit extralingüístico. Se comparan los pacientes con APP logopénica y otro tipo de APP | 88 |
| 4.17. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP (sin <i>plus</i>) comparado con controles sanos. | 90 |

| | |
|---|-----|
| 4.18. Estudios de FDG-PET-TC de tres pacientes con APP-G. | 94 |
| 4.19. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-G (sin <i>plus</i>) en comparación con los controles sanos. | 95 |
| 4.20. Estudio de FDG-PET-TC de un paciente con APP-S. | 97 |
| 4.21. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-S en comparación con los controles sanos. | 98 |
| 4.22. Estudio de FDG-PET de dos pacientes con APP-L. | 100 |
| 4.23. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-L (sin <i>plus</i>) en comparación con controles sanos. | 101 |
| 4.24. Topografía de las tres variantes de APP. | 103 |
| 4.25. Topografía de la APP-G plus. | 109 |
| 4.26. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-G plus con parkinsonismo en comparación con APP-G (sin <i>plus</i>). | 110 |
| 4.27. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-G plus con enfermedad de motoneurona en comparación con el grupo de APP-G (sin <i>plus</i>). | 111 |
| 4.28. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-L en comparación con el grupo de APP-L (sin <i>plus</i>). | 113 |
| 4.29. Topografía de la APP-G con apoyo de imagen. | 123 |
| 4.30. Topografía de la APP-G y APP-G plus. | 124 |
| 4.31. Topografía de la APP-S. | 125 |
| 4.32. Topografía de la APP-L. | 126 |
| 4.33. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con atrofia cortical posterior en comparación con controles sanos. | 130 |
| 4.34. Topografía de la atrofia cortical posterior. | 131 |
| 4.35. Topografía de la degeneración corticobasal. | 132 |
| 4.36. Topografía de la parálisis supranuclear progresiva. | 136 |
| 4.37. Topografía de la demencia frontotemporal variante conductual. | 138 |
| 4.38. Mapa SPM (imagen renderizada) de la demencia tipo Alzheimer. | 143 |
| 4.39. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con reflejos primitivos en comparación con el grupo sin reflejos primitivos. | 147 |
| 4.40. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con reflejo de prensión en comparación con el grupo sin dicho reflejo. | 148 |

| | |
|---|-----|
| 5.1. Área de Broca y topografía de la APP-G: comparativa. | 160 |
| 5.2. Patrones evolutivos de metabolismo cerebral y cuadro clínico en las tres variantes de APP. | 168 |
| 5.3. Topografía de los reflejos primitivos y las principales demencias. | 172 |

1. INTRODUCCIÓN

La localización de las funciones cerebrales es uno de los temas de estudio principales en de las neurociencias cognitivas. Si bien desde la Grecia clásica se propuso al cerebro como órgano del pensamiento, no fue hasta el siglo XVII cuando Thomas Willis localizó en el parénquima cerebral las funciones cognitivas, en lugar de en el sistema ventricular como se había postulado previamente. Otro hito importante fue la descripción en 1861 de Paul Broca de dos de sus pacientes, Leborgne y Lelong, que presentaban una afasia no fluente asociada a una lesión del giro frontal inferior izquierdo en el examen externo del parénquima cerebral. A partir de entonces, el estudio de pacientes con lesiones cerebrales constituyó el método más empleado para inferir la localización de las diferentes funciones.

Sin embargo, con el desarrollo de las técnicas modernas de neuroimagen se ha producido un importante cambio en la metodología de estudio: por un lado, es posible la localización de las lesiones en un paciente determinado durante su vida, sin tener que esperar al estudio necrópsico; y, por otro lado, algunas técnicas permiten experimentos en que los sujetos, sanos o enfermos, deben realizar determinadas tareas cognitivas mientras se observan las regiones cerebrales que se activan. Todo ello ha permitido un importante avance en el conocimiento de los centros y redes neurales implicados en las diferentes funciones cognitivas.

Pero además de un interés teórico, el conocimiento de la topografía de las funciones cerebrales y de las diferentes manifestaciones semiológicas también tiene gran relevancia clínica. De este modo, la descripción de los síntomas y los signos encontrados en los pacientes y su agrupación en un síndrome conduce a un diagnóstico topográfico, que es de suma importancia teniendo en cuenta la predisposición por determinadas topografías cerebrales de cada una de las etiologías que cursan con afectación del sistema nervioso central.

Las enfermedades neurodegenerativas y las demencias han sido menos estudiadas desde este punto de vista, dado su carácter “global” de afectación del individuo. Sin embargo, en los últimos años se ha prestado mayor atención a un subgrupo de pacientes con enfermedades neurodegenerativas que debutan de forma “focal”. En este sentido, el estudio de estos pacientes que debutan con un trastorno de una función cognitiva aislada como expresión de una enfermedad neurodegenerativa permite, por un lado,

complementar los estudios de localización que tradicionalmente se han realizado en pacientes lesionados de causa vascular; y, por otro, contribuye a conocer el inicio y la predisposición topográfica de las diferentes enfermedades neurodegenerativas. Dentro de este grupo cabe destacar los pacientes que manifiestan una alteración del lenguaje progresiva. Este síndrome, englobado bajo el término de afasia progresiva primaria, fue descrito en la literatura reciente en 1982. Sin embargo, con el paso de los años fueron describiéndose diferentes variantes según la semiología del trastorno del lenguaje, existiendo pacientes con un lenguaje fluente o no fluente, con o sin apraxia del habla, con o sin trastorno de la repetición, etc. Recientemente se han englobado los pacientes con afasia progresiva en tres variantes clínicas, estableciéndose unos criterios diagnósticos, y postulándose que la base patológica sería distinta según cada variante clínica. En este caso, la diferente semiología de la afasia puede reflejar una localización del proceso neurodegenerativo diferente y esto, a su vez, reflejar un proceso patológico distinto según cada variante clínica. Esto significaría que cada tipo de afasia se asociaría a un pronóstico dispar y, en última instancia, podría requerir un tratamiento específico. Sin embargo, la validez de la clasificación en tres formas clínicas ha sido puesta en cuestión por varios autores, por lo que es necesario profundizar en la descripción clínica y topográfica de los pacientes con afasia progresiva para seguir avanzando en el conocimiento de esta entidad, que puede ser el inicio de un gran número de enfermedades neurodegenerativas de diferente naturaleza.

Por lo tanto, la motivación principal de este trabajo es el estudio del complejo sindrómico de la afasia progresiva primaria y de otras demencias de inicio focal, considerado desde una perspectiva clínica y topográfica mediante el uso de la tomografía por emisión de positrones. En primer lugar, se revisará el estado actual del conocimiento sobre el tema, con el fin de contextualizar las hipótesis formuladas en este trabajo.

1.1. Demencias y enfermedades neurodegenerativas

1.1.1. Generalidades.

En los últimos años se ha producido un importante envejecimiento de la población, y las perspectivas actuales estiman que el número de adultos mayores de 65 años siga incrementándose en las próximas décadas. La edad, a su vez, es el principal factor de riesgo para el desarrollo de demencia, por lo que se estima que en los próximos años su prevalencia en la población general aumentará de forma importante (Hebert y cols 2013).

Tradicionalmente, la demencia se diagnosticaba en fases avanzadas cuando la triada afasia-apraxia-agnosia estaba establecida. En los últimos años, sin embargo, se ha intentado llegar a un diagnóstico cada vez más precoz con el fin de poder intervenir desde el punto de vista terapéutico y social. Surgen por ello los conceptos de “déficit cognitivo leve” o de “fase prodrómica” con el fin de identificar pacientes en riesgo o en fases muy iniciales de enfermedades neurodegenerativas y, especialmente, de enfermedad de Alzheimer (Dubois 2000; Petersen 2007). Estas entidades se incluyen como un continuo entre el envejecimiento normal y la fase de demencia establecida, en que existe un deterioro evidente de la función del individuo.

En la actualidad, los tratamientos utilizados en las demencias y otras enfermedades neurodegenerativas son de carácter sintomático, es decir, consiguen una mejoría clínica pero no intervienen en el curso de la enfermedad (Schwarz y cols 2012). Sin embargo, conforme avanza el conocimiento acerca de la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, se están desarrollando nuevas dianas terapéuticas y nuevos fármacos. Estos tratamientos pretenden modificar el curso de la enfermedad, y se postula que tendrían su principal beneficio en fases iniciales, previamente al desarrollo de la muerte neuronal (Katsuno y cols 2012; Mangialasche y cols 2010).

Aunque la vía final de todas estas enfermedades es la neurodegeneración y la muerte neuronal, tanto los hallazgos anatomopatológicos como los mecanismos moleculares y fisiopatológicos son diferentes entre las distintas entidades. Se ha identificado, además,

una asociación preferencial entre las diferentes formas clínicas y la anatomía patológica. Dicho de otro modo, aunque las manifestaciones clínicas dependen de la topografía lesional, cada entidad fisiopatológica tendría una cierta predilección topográfica y, por lo tanto, una forma de manifestarse clínicamente de forma más frecuente. Aunque son frecuentes los casos mixtos y las descripciones de histologías “atípicas”, estas asociaciones han permitido identificar una serie de entidades clínico-patológicas a partir de las cuales se basa la clasificación actual de las demencias y las enfermedades neurodegenerativas (Prayson 2005; Miller 2009).

1.1.2. Diagnóstico y tipos clínicos.

El diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas y de las demencias es, a día de hoy, eminentemente clínico, basándose en el método empleado en neurología por el cual la identificación de un síndrome clínico junto con unos hallazgos semiológicos conduce a un diagnóstico topográfico, que finalmente guiará el diagnóstico etiológico (Barraquer 1976). El conocimiento de los primeros síntomas y déficits que ocurren en los pacientes ayudan a determinar la topografía cerebral en la que se inicia la neurodegeneración, y esto es una de las claves más importantes para el diagnóstico (Miller 2009). De esta forma, la pérdida de memoria y los olvidos suelen orientar a la enfermedad de Alzheimer por su afectación inicial del hipocampo, mientras que los cambios conductuales y de personalidad sugieren una variante conductual de la demencia frontotemporal por la afectación frontal. El curso clínico también es importante en el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas, ya que aunque en la mayoría de los casos suele ser lentamente progresivo, en ciertas entidades como en la demencia con cuerpos de Lewy o en la demencia vascular pueden existir fluctuaciones (Kipps y Hodges 2005).

Cuando se produce una lesión cerebral, se producen tres tipos de manifestaciones: neurológicas (por ejemplo, pérdida de fuerza, trastorno sensitivo, etc.), cognitivas (por ejemplo, pérdida de memoria, disnomia, etc.) y conductuales (por ejemplo, apatía, desinhibición, etc.) (Peña-Casanova 1991). Estas manifestaciones dependen tanto de las características y topografía de la lesión como de las características del individuo. Las primeras manifestaciones se detectan mediante la exploración neurológica, con la evaluación de los nervios craneales, el sistema motor, el sistema sensitivo, la

coordinación y la marcha. Las segundas se detectan mediante la exploración de las funciones cognitivas, tanto con una exploración “a pie de cama” como mediante el uso de tests neuropsicológicos estandarizados. Por último, las manifestaciones conductuales se evalúan mediante la anamnesis dirigida y el uso de escalas neuropsiquiátricas (McKeith y Cummings 2005; Conn y Thorpe 2007). Por otra parte, es igualmente importante la valoración de la trascendencia que tienen las manifestaciones previamente mencionadas sobre la vida del paciente, lo que se evalúa mediante las escalas de actividades de la vida diaria, tanto básicas como instrumentales y avanzadas. Este abordaje permite una valoración integrada de las diferentes manifestaciones clínicas que finalmente conducen al diagnóstico (Peña-Casanova 1991).

La exploración neurológica permite objetivar una serie de signos que pueden ser importantes en el diagnóstico del cuadro clínico. Es el caso, por ejemplo, de la presencia de signos piramidales o extrapiramidales, cuya presencia acorta el diagnóstico diferencial (Stacy y Jankovic 1992). En la exploración de los pacientes con demencia también se ha prestado atención a la reaparición de una serie de reflejos conocidos como primitivos, arcaicos o de liberación frontal. Se trata de un grupo de respuestas motoras que se encuentran de forma normal durante el desarrollo neonatal y que se inhiben durante los primeros años de vida (Montilla Bono y Gómez 1995). Pueden reaparecer en circunstancias de enfermedad cerebral (Schott y Rossor 2003), y se han relacionado con disfunción del lóbulo frontal y desinhibición de redes corticales, si bien su topografía no ha sido claramente definida. Los reflejos más importantes incluyen el reflejo de prensión o grasping, el reflejo palmomentoniano, el reflejo de hociqueo y el reflejo glabellar. La utilidad de dichos reflejos en la valoración clínica de los pacientes con lesiones cerebrales y con enfermedades neurodegenerativas está en discusión (Owen y Mulley 2002). Se ha comunicado que podrían estar presentes también en individuos adultos sin lesión cerebral (Martí-Vilalta y Graus 1984; van Boxtel y cols 2006), si bien también podrían justificarse en este último caso por lesiones vasculares silentes (Di Legge y cols 2001). En los pacientes con demencia, la prevalencia de dichos reflejos es variable entre los diferentes estudios (Paulson y Gottlieb 1968; Basavaraju y cols 1981; Bakchine y cols 1989; Burns y cols 1991; Franssen y cols 1993; Vreeling y cols 1995). Paradójicamente, se ha hallado una prevalencia superior en los pacientes con enfermedad de Alzheimer o demencia por cuerpos de Lewy que en los pacientes con demencia frontotemporal o demencia vascular (Links y cols 2010),

aunque no tendrían valor en la distinción entre los diferentes tipos de demencia ni como signo precoz (Hogan y Ebly 1995).

El concepto de demencia ha ido evolucionando a lo largo de los años, con diferentes definiciones según los autores u organismos. Sin embargo, en todos se enfatiza el carácter adquirido de la demencia, la causa orgánica (en contraposición a psiquiátrica), el deterioro de múltiples funciones cognitivas, la ausencia de afectación del nivel de consciencia (diagnóstico diferencial con el delirium) y la incapacidad funcional. Los criterios diagnósticos propuestos por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) en 1992 y por la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV) en 1994 definen la demencia por el desarrollo de múltiples déficits cognitivos con interferencia funcional que se manifiestan por alteración o deterioro de la memoria y al menos otro de los dominios cognitivos (lenguaje, praxis, gnosia, función ejecutiva). Una de las limitaciones de estos criterios es la necesidad de afectación de la memoria para diagnosticar “demencia”, lo que excluye de este grupo a muchos pacientes con demencias diferentes de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, la concordancia entre criterios es baja (Erkinjuntti y cols 1997). Por todo ello, los criterios se han modificado, requiriéndose actualmente dos dominios cognitivos afectados, sin ser necesaria la pérdida de memoria (Robles y cols 2002; McKhann y cols 2011)

Desde la década de 1970, las demencias se han clasificado con fines diagnósticos en dos grandes grupos: corticales y subcorticales (Sevilla Gómez y cols 2007). El primero de ellos se caracteriza por el daño de aquellas funciones asociadas con el neocórtex, como la memoria, el lenguaje, la praxis y la percepción, e incluye la enfermedad de Alzheimer, la afasia progresiva primaria o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. El segundo grupo se caracteriza por el déficit en funciones de activación, atención, motivación y humor, funciones que tienen un papel activador de los procesos cognitivos realizados a nivel del neocórtex, e incluye la parálisis supranuclear progresiva o la enfermedad de Huntington entre otras (Ross y Tabrizi 2011). Otras enfermedades compartirían características de ambos grupos, como la demencia con cuerpos de Lewy o la degeneración corticobasal. A partir de la similitud clínica de los trastornos subcorticales con los síndromes producidos por patología del lóbulo frontal, el término demencia subcortical ha sido sustituido por demencia fronto-subcortical o, últimamente,

por demencia fronto-estriatal (Bonelli y Cummings 2008). Algunos autores, a su vez, son partidarios de la distinción de un tercer grupo de demencias producidas por la patología de la sustancia blanca (Filley 2012), aunque este grupo de enfermedades se asemejan desde el punto de vista cognitivo a las demencias fronto-subcorticales en muchas de sus características principales. En la Tabla 1.1. se muestran de forma resumida las principales características de las demencias corticales y subcorticales.

Tabla 1.1. Características clínicas de las demencias corticales y subcorticales.

| | Corticales | Subcorticales |
|---|-----------------------------------|-------------------------|
| Funciones ejecutivas | Preservadas en estadios iniciales | Alteradas desde inicio |
| Velocidad de procesamiento | Normal | Enlentecimiento |
| Conducta y personalidad | Intacta inicialmente | Apatía, depresión |
| Función visuoespacial y visuoperceptiva | Afectada | Afectada |
| Memoria | Déficit de consolidación | Déficit de recuperación |
| Agnosia | Presente con frecuencia | No suele haber |
| Apraxia | Precoz | Nunca o tardía |

La causa de demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer, cuya incidencia aumenta con la edad de forma exponencial (Jorm y Korten 1998). La tasa de incidencia se sitúa entre 10,1 y 39,1 por 1000 casos anuales en mayores de 65 años, y supone más del 50% de los casos de demencia en esta población (Lobo y cols 2000). Existen una serie de factores de riesgo y factores modificadores del riesgo de la enfermedad, entre los cuales la edad es el más importante. Otros factores importantes incluyen los factores de riesgo vascular, la dislipemia, el traumatismo craneoencefálico, el nivel educativo y factores genéticos (Reitz y cols 2011). Las manifestaciones clínicas suelen iniciarse de forma insidiosa, habitualmente con pérdida de memoria y dificultades en el aprendizaje, que progresivamente aumentan en gravedad y se extienden afectando a otros dominios cognitivos, como el lenguaje, la praxis, las funciones ejecutivas y las funciones visuoespaciales. En los últimos años, no obstante, se ha prestado atención a ciertos fenotipos clínicos diferentes que también se incluyen dentro del conjunto de la enfermedad de Alzheimer: se trata de las llamadas “variantes focales de la enfermedad de Alzheimer”, entre las que destacan la atrofia cortical posterior, la afasia progresiva primaria, el síndrome corticobasal y la variante frontal. Son variantes clínicas en que los síntomas de presentación y la evolución difieren de los habitualmente encontrados en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en los estudios patológicos se

encuentran hallazgos compatibles con esta enfermedad, por lo que se cree que estas variantes supondrían la misma enfermedad, si bien la diferente presentación sugeriría la mayor afectación de otras topografías distintas de las habituales en la enfermedad de Alzheimer (Kramer y Miller 2000).

La demencia vascular incluye aquellos casos en que el deterioro cognitivo se ha producido por causa vascular (Leys y Pasquier 2001). Se trata, por tanto, de un grupo heterogéneo que incluye lesiones vasculares producidas por: infartos o hemorragias de gran tamaño, habitualmente afectando a regiones corticales y subcorticales; infartos estratégicos, habitualmente únicos y de pequeño tamaño pero afectando a estructuras importantes en la cognición, como el tálamo anteromedial (Barth y cols 2001; Schmahmann 2003); lesiones vasculares de pequeño vaso; y lesiones en territorios frontera. En muchos casos, además, el deterioro de causa vascular, especialmente cuando se trata de lesiones vasculares por patología de pequeño vaso, coexiste con la enfermedad de Alzheimer (Zekry y cols 2002; James y cols 2012). Las manifestaciones y hallazgos clínicos encontrados en la demencia vascular varían según la topografía de las lesiones, aunque suele asociarse con un déficit ejecutivo, enlentecimiento psicomotor, déficit de memoria y cambios de humor y personalidad. El déficit ejecutivo suele predominar sobre el déficit de memoria, que tiende a ser un déficit de recuperación en lugar del déficit de consolidación de los trastornos hipocámpicos como la enfermedad de Alzheimer. Estas manifestaciones suelen reflejar el daño en los circuitos frontoestriatales (Koziol y Budding 2009). Existen varios criterios diagnósticos de consenso, aunque con escasa concordancia entre ellos debido a la heterogeneidad de la demencia vascular y post-ictus (Cosentino y cols 2004). Por otro lado, se han desarrollado puntuaciones como la escala de isquemia de Hachinski (Hachinski y cols 1975) que contribuyen al diagnóstico de demencia vascular.

La demencia con cuerpos de Lewy es otra causa frecuente de deterioro cognitivo, que incluye parkinsonismo, alucinaciones visuales y fluctuaciones en el estado cognitivo (Perry y cols 1996). Combina síntomas clínicos y neuropatológicos de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, destacando los déficits y trastornos visuoperceptivos, el déficit ejecutivo, los signos extrapiramidales, la hipersensibilidad a neurolepticos y el trastorno de conducta del sueño REM (McKeith y cols 2005). Otras enfermedades pueden cursar con parkinsonismo y afectación cognitiva, entre las que

destacan la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal. La primera se caracteriza en su forma clásica por parkinsonismo resistente a levodopa, parálisis supranuclear de la mirada vertical, caídas de repetición y precoces, distonía o rigidez axial, blefaroespasma y deterioro cognitivo que traduce la afectación prefrontal y subcortical (Williams y Lees 2009). La degeneración corticobasal se manifiesta como un cuadro marcadamente asimétrico que combina signos y síntomas subcorticales (parkinsonismo, temblor, distonía, etc.) y corticales (apraxia, heminegligencia visuoespacial, signo de la mano ajena, afasia, etc.) (Wadia y Lang 2007).

Por último, entre las causas más importantes de demencia se incluye la demencia frontotemporal, un complejo que incluye, a su vez, tres entidades clínicas: la variante conductual, la demencia semántica y la afasia progresiva primaria no fluente (Kirshner 2010).

La variante conductual de la demencia frontotemporal se caracteriza por un trastorno de la conducta y la personalidad, respecto a la situación premórbida (Piguet y cols 2011; Fernández-Matarrubia y cols 2013a). Se describen varios subtipos clínicos en función de las características, pudiendo predominar la desinhibición o un cuadro de apatía e inhibición. También son características la perseveración, la falta de planificación y flexibilidad mental, así como los trastornos de la conducta alimentaria (Peña-Casanova y Böhm 2000; Kramer y cols 2003). A nivel cognitivo, se observa un predominio del déficit ejecutivo, respecto a otras funciones como las visuoespaciales o la orientación que suelen estar preservadas. Este cuadro es hasta cierto punto inespecífico y se han descrito pacientes con un fenotipo compatible pero que se mantienen estables a lo largo de los años, sin existir alteraciones en las pruebas de neuroimagen estructural y funcional, denominándose por ello “fenocopias” (Hornberger y cols 2009). Recientemente se han revisado los criterios diagnósticos para esta entidad (Tabla 1.2.).

Tabla 1.2. Criterios diagnósticos de demencia frontotemporal variante conductual posible y probable (Rascovsky y cols 2007).

Deterioro progresivo del comportamiento y/o cognición evidenciado mediante la observación o la historia clínica.

Posible DFT variante conductual. Al menos 3 de los siguientes:

- A. Desinhibición conductual precoz.
- B. Apatía o inercia precoz.
- C. Pérdida de empatía precoz.
- D. Conducta perseverante, estereotipada, compulsiva o con rituales.
- E. Hiperoralidad y cambios en la dieta.
- F. Perfil neuropsicológico con déficits en función ejecutiva con relativa preservación de la memoria y habilidades visuoespaciales.

Probable DFT variante conductual. Los siguientes criterios deben estar todos presentes.

- A. Cumplir criterios de DFT variante conductual posible
- B. Deterioro funcional significativo.
- C. Hallazgos compatibles en neuroimagen: atrofia (TC o RM), hipoperfusión (SPECT) o hipometabolismo (PET) frontal y/o temporal anterior.

1.1.3. Clasificación anatomopatológica

Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central se pueden clasificar desde el punto de vista de las inclusiones halladas o bien teniendo en cuenta la proteína filamentosa. Esta última clasificación es probablemente la más utilizada (Dickson 2010). En las Tablas 1.3. y 1.4. se incluyen las principales enfermedades según cada clasificación.

Tabla 1.3. Clasificación de las enfermedades neurodegenerativas según las inclusiones halladas en el estudio histológico

| | |
|---|---|
| Ovillos neurofibrilares | Enfermedad de Alzheimer Demencia senil con ovillos Parálisis supranuclear progresiva Degeneración corticobasal |
| Cuerpos de Lewy | Enfermedad de Parkinson Demencia con cuerpos de Lewy |
| Neuronas balonzadas | Degeneración frontotemporal Degeneración corticobasal |
| Inclusiones neuronales y/o gliales tau positivas | Enfermedad de Alzheimer Degeneración corticobasal Parálisis supranuclear progresiva Degeneración frontotemporal Complejo Guam Demencia senil con ovillos |
| Inclusiones gliales o neuronales ubiquitina positivas | Atrofia multisistémica (citoplasmáticas) Esclerosis lateral amiotrófica (neuronales) |
| Ausencia de inclusiones citoplasmáticas | Enfermedad de Huntington |

Tabla 1.4. Clasificación de las enfermedades neurodegenerativas según la proteína filamentososa acumulada

| | | |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| Amiloidosis | | Enfermedad de Alzheimer |
| Taupatías | Isoformas de 3 repeticiones | Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob |
| | | Degeneración frontotemporal |
| | Isoformas de 4 repeticiones | Degeneración corticobasal |
| | | Parálisis supranuclear progresiva |
| | | Taupatía de múltiples sistemas |
| | | Enfermedad de granos argirófilos |
| | Isoformas de 3 y 4 repeticiones | Degeneración frontotemporal |
| | | Enfermedad de Alzheimer |
| | | Demencia senil con ovillos |
| | | Degeneración frontotemporal |
| Complejo Guam | | |
| Ubiquitinopatías (algunas proteinopatías TDP-43) | | Degeneración frontotemporal |
| Sinucleinopatías | Esclerosis lateral amiotrófica | |
| | Demencia con cuerpos de Lewy | |
| | Enfermedad de Parkinson | |
| | Atrofia multisistémica | |

La proteína tau, también conocida como MAPT, se encuentra expresada predominantemente en las neuronas (Spillantini y Goedert 2013). Es una proteína intraneuronal, con 6 isoformas que se desarrollan por splicing alternativo, y cuyo gen está localizado en el cromosoma 17 (Bouchard y Suchowersky 2011). Su función principal es la de estabilizar los microtúbulos uniéndose a ellos, función importante para el mantenimiento de la morfología celular y el transporte axonal, que finalmente contribuye a la homeostasis de la neurona y las sinapsis. La cantidad de tau, su estado de fosforilación, la ratio entre las formas 3R y 4R así como la localización, determinan la afinidad de tau por los microtúbulos y por lo tanto la función de la proteína (Gendron y Petrucelli 2009). Existe controversia sobre cómo las alteraciones en la proteína tau pueden contribuir a la muerte neuronal (Spires-Jones y cols 2009). Una de las hipótesis con mayor evidencia plantea que alteraciones en la proteína tau (en su estado de fosforilación, por ejemplo) producen una localización anormal de la proteína, que se hallará en el soma y en las dendritas no unida a microtúbulos. Esta localización, junto con la desestabilización de los microtúbulos, interfiere en el transporte axonal y produce la activación de caspasas, que incrementan la fibrilogenidad de tau contribuyendo a la formación de agregados. Éstos a su vez interfieren nuevamente en el transporte axonal, todo lo cual contribuye al deterioro de la sinapsis, de los axones, las dendritas y finalmente lleva a la muerte neuronal. Sin embargo, la formación de agregados también

podría tener un papel protector mediante la incorporación de proteína tau, previniendo así una muerte neuronal más rápida. La degeneración de la neurona, a su vez, conduciría a la salida de proteínas, incluida la tau, a nivel extracelular, que también serían tóxicas e inducirían a la muerte neuronal (Iqbal y cols 2009; Gómez de Barreda y Ávila 2010; Iqbal y cols 2010).

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza a nivel macroscópico por atrofia giral y dilatación ventricular, que afecta en primer lugar a estructuras del lóbulo temporal mesial y posteriormente a los lóbulos frontal y parietal, respetando de forma relativa el córtex occipital y motor primario. A nivel microscópico se observan varias alteraciones morfológicas, ninguna de las cuales es específica (Prayson 2005). Se observan, por un lado, las llamadas placas seniles, que se forman por acumulación extracelular de proteína Abeta amiloide y frecuentemente filamentos helicoidales emparejados de tau, que son formas anormalmente fosforiladas de esta proteína. Existen varios tipos de placas seniles: las placas difusas (compuestas por A-beta amiloide sin tau, frecuentes en ancianos habitualmente sin deterioro cognitivo) y las placas neuríticas, que se correlacionan con el grado de deterioro cognitivo y contienen A-beta amiloide entremezclado con neuritas engrosadas que contienen filamentos helicoidales emparejados de tau. Por otro lado, se observan también ovillos neurofibrilares, que son agregaciones intraneuronales de tau. Para estadificar los hallazgos histopatológicos y contribuir al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se utilizan unos criterios diagnósticos que utilizan la escala CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), que determina la densidad de placas neuríticas, y la escala de Braak y Braak, que clasifica en 6 estadios la presencia de ovillos neurofibrilares según la severidad y localización de los mismos (Duyckaerts y Hauw 1997; Jellinger y Bancher 1998). En la enfermedad de Alzheimer también pueden observarse otros hallazgos, tampoco específicos, como son la degeneración granulovacuolar y los cuerpos de Hirano, que suelen ocurrir en las neuronas piramidales del hipocampo. También puede verse el depósito de A-beta amiloide en pequeñas arterias y arteriolas leptomeníngicas y corticales. La presencia de depósito de tau y de beta-amiloide ha hecho que la enfermedad de Alzheimer se clasifique entre las taupatías y las amiloidosis.

En la degeneración corticobasal se produce atrofia perirrolándica, con mayor afectación de los giros frontal superior y parietales que frontal inferior y los lóbulos temporal y occipital. Se observa una pérdida neuronal y astrocitosis que afecta al córtex, sustancia negra y ganglios basales. El hallazgo característico es el depósito de fosfotau en neuronas y astrocitos, junto con las placas astrocitarias y neuronas balonadas en las áreas más afectadas (Dickson 2010).

En la parálisis supranuclear progresiva se observa a nivel macroscópico atrofia mesencefálica y palidez de la sustancia negra. Desde un punto de vista microscópico, el hallazgo clave es la presencia de ovillos neurofibrilares globosos en la sustancia gris, que predominan en globo pálido, núcleo subtalámico, sustancia negra y formación reticular. También se produce afectación de otras estructuras subcorticales y troncoencefálicas (estriado, colículo superior, sustancia gris periacueductal, etc.), y corticales, especialmente el córtex frontal y giro precentral. Además, se encuentran inclusiones de proteína tau en astrocitos (“astrocitos en penacho”) y en oligodendrocitos (“cuerpos espirales”) (Williams y Lees 2009). Los depósitos de proteína tau, tanto en la degeneración corticobasal como en la parálisis supranuclear progresiva, están formados por la isoforma de tau de 4 repeticiones.

La degeneración lobar frontotemporal incluye dos grandes grupos patológicos: los casos asociados a depósito de tau y los casos sin depósito de tau (Cairns y cols 2007). Este último grupo fue definido previamente como demencia sin histopatología distintiva hasta que se descubrieron los depósitos de ubiquitina en primer lugar y, posteriormente, los depósitos de proteína fijadora de ADN TAR-43 (TDP-43) y proteína de fusión de sarcoma (FUS) (Mackenzie y cols 2010). Actualmente, los casos sin histopatología distintiva son, por lo tanto, escasos (Fernández-Matarrubia y cols 2013b). A nivel macroscópico se observa atrofia que típicamente afecta al córtex frontal y temporal, globo pálido, amígdala, hipocampo e hipotálamo (Prayson 2005). Puede haber también atrofia del córtex orbitario y cingulado, y puede ser asimétrica. Desde el punto de vista microscópico destaca la pérdida neuronal y astrocitosis que predominan en los lóbulos frontal y temporal, con depósitos de tau en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos en el caso de que pertenezca al grupo de degeneración lobar frontotemporal asociado a tau. En algunos casos pueden existir cuerpos de Pick, que son inclusiones citoplasmáticas esféricas en neuronas del córtex frontal y temporal, y células de Pick. En estos casos se

habla de enfermedad de Pick, otro subtipo asociado a depósito de tau. Por otro lado, en los casos en que no se encuentra depósito de tau, puede haber depósito de TDP-43 o depósito de FUS. Se describen a su vez varios subtipos de degeneración lobar asociada a depósito de TDP-43 (Mackenzie y cols 2006). La TDP-43 parece tener un papel relevante en la transcripción génica y en la regulación del splicing, además de participar en otros procesos celulares como la apoptosis, la estabilización del RNA o la regulación de la plasticidad neuronal (Neumann 2009).

Dentro del grupo de las sinucleinopatías, se incluyen la demencia con cuerpos de Lewy, la atrofia multisistémica y la enfermedad de Parkinson. La alfa-sinucleína es una proteína cuya función no está completamente aclarada, y que parece que tienen un papel relevante en la sinapsis y la plasticidad neuronal (Clayton y George 1998; Kaplan y cols 2003). Es un componente importante de los cuerpos de Lewy, así como de las inclusiones citoplasmáticas halladas en la atrofia multisistémica. A nivel histopatológico, la demencia con cuerpos de Lewy se caracteriza por la presencia en córtex y en tronco cerebral de cuerpos de Lewy. Cabría distinguir dos variantes: la demencia con cuerpos de Lewy asociada a cambios histológicos de enfermedad de Alzheimer (la más frecuente) y la demencia con cuerpos de Lewy sin cambios de enfermedad de Alzheimer. Los cuerpos de Lewy son inclusiones esféricas citoplasmáticas intraneuronales inmunorreactivos a alfa-sinucleína, ubiquitina y neurofilamento. También se observan neuritas distróficas de Lewy (Prayson 2005).

A pesar de esta distinción entre amiloidosis, taupatías, sinucleinopatías, y ubiquitinopatías, existe cierto solapamiento. Esta clasificación está basada en las proteína depositadas observadas en el estudio histológico, y por lo tanto no refleja necesariamente vías fisiopatológicas de neurodegeneración independientes. Así, la enfermedad de Alzheimer se incluye dentro de las amiloidosis y las taupatías, e incluso se ha sugerido un papel de la alfa-sinucleína en la formación de beta-amiloide (Jellinger 2011; Vekrellis y cols 2011) (Figura 1). Además, la separación histológica entre algunas entidades, como por ejemplo degeneración cortico-basal, parálisis supranuclear progresiva y algunos grupos de degeneración frontotemporal es en muchos casos complicada, con formas intermedias y de solapamiento (Kertesz 2003). Igualmente, hay que considerar que la clasificación patológica, especialmente respecto a la degeneración frontotemporal, es reciente, y por lo tanto todavía se encuentra en revisión. Por otro

lado, el solapamiento clínico también dificulta la separación de entidades y la predicción de la anatomía patológica subyacente: una misma sintomatología puede reflejar entidades patológicas diferentes, y viceversa; y un mismo paciente puede cambiar de síndrome clínico a lo largo de la evolución de su enfermedad (Kertesz y cols 2005). Es por ello que resulta especialmente importante definir marcadores biológicos que ayuden a una mejor caracterización de los pacientes, complementando los descripción clínica.

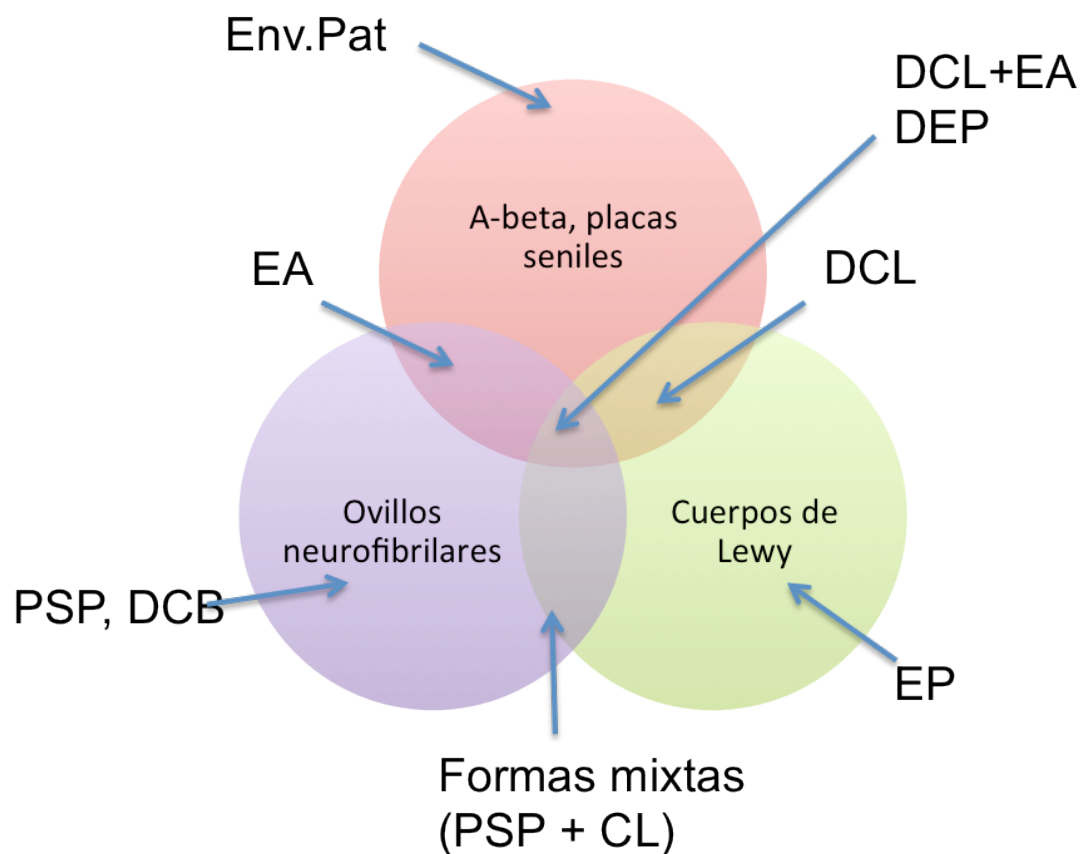


Figura 1. 1. Superposición entre taupatías, sinucleinopatías y amiloidosis. Env.Pat: envejecimiento patológico; **EA:** enfermedad de Alzheimer; **DCL:** demencia con cuerpos de Lewy; **DEP:** demencia asociada a enfermedad de Parkinson; **EP:** enfermedad de Parkinson; **CL:** cuerpos de Lewy; **PSP:** parálisis supranuclear progresiva. **DCB:** degeneración cortico-basal. Obtenida a partir de Kellinger 2011.

En este sentido, en los últimos años se está realizando un esfuerzo importante con el fin de intentar obtener marcadores de las diferentes enfermedades neurodegenerativas que permitan un diagnóstico más precoz o de mayor certeza (Shaw y cols 2007; Sonnen y cols 2008; Jack y cols 2010). La investigación se ha centrado especialmente en la enfermedad de Alzheimer y en una serie de hallazgos en neuroimagen estructural con

resonancia magnética (RM) y neuroimagen funcional con tomografía por emisión de positrones (PET). También ha sido importante, especialmente en la enfermedad de Alzheimer, la detección de una serie de proteínas (beta-amiloide, tau y fosfotau) en el líquido cefalorraquídeo (Vemuri y cols 2010). Estos biomarcadores han cobrado mayor relevancia tras ser incluidos en los últimos criterios de consenso con fines de investigación para enfermedad de Alzheimer publicados por varios grupos internacionales (Dubois y cols 2010; Sperling y cols 2011). En las otras demencias, como en la demencia frontotemporal, la neuroimagen funcional parece tener una mayor utilidad, habiéndose descrito algunos biomarcadores en líquido cefalorraquídeo o en plasma cuya utilidad todavía está pendientes de contrastar (Grossman 2005; Fernández-Matarrubia y cols 2013b).

1.2. Demencias de inicio focal.

Desde la descripción de la afasia progresiva, se ha prestado también atención a otros síndromes clínicos que asocian la afectación de un único dominio cognitivo con atrofia cerebral circunscrita a una determinada región cerebral. Estos síndromes pueden manifestarse como disfunción del lenguaje (afasia progresiva), de la memoria semántica (demencia semántica), de la visuopercepción (atrofia cortical posterior) o de los gestos (apraxia progresiva) (Didic y cols 1999). Algunos autores incluyen entre estas entidades el síndrome corticobasal, dada la asimetría característica clínica y radiológica que suele presentar, y la variante conductual de la demencia frontotemporal (Black 1996). El interés por estos síndromes ha sido mayor cuando se ha comprobado una cierta predilección de cada síndrome por una determinada anatomía patológica (Alladi y cols 2006; Hu y cols 2010a). La existencia de estos síndromes plantea, por lo tanto, la posibilidad de que ciertas topografías y redes cerebrales puedan ser más susceptibles a determinadas patologías y formas de neurodegeneración.

1.2.1. Afasia progresiva primaria.

La afasia progresiva primaria (APP) fue descrita en 1982 por Mesulam, aunque existen en la literatura algunos casos comunicados previamente (Mesulam 2007). Se trata de un síndrome clínico caracterizado por un deterioro progresivo del lenguaje, con respeto

relativo del resto de funciones cognitivas (memoria, capacidades visuoespaciales, etc.) al menos durante la fase inicial de la enfermedad, y estando la vida diaria limitada únicamente a causa de la afectación lingüística (Mesulam 2003; Bonner y cols 2010; Harciarek y Kertesz 2011). Inicialmente, se requería una afectación preferente y casi exclusiva del lenguaje durante los dos primeros años de evolución. Este criterio temporal, pensado con el fin de no incluir en el grupo a pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedad de Alzheimer con afectación precoz del lenguaje, no ha sido validado y se ha considerado su extensión temporal arbitraria. Por esto, en los últimos criterios de consenso (Gorno-Tempini y cols. 2011) se ha excluido este periodo temporal para el diagnóstico, requiriéndose únicamente que el lenguaje sea la manifestación predominante al menos durante las fases iniciales. En la actualidad, la APP se considera un síndrome heterogéneo que puede ser el modo de presentación de prácticamente cualquier enfermedad neurodegenerativa, especialmente taupatías, ubiquitinopatías/proteinopatías TDP-43 y enfermedad de Alzheimer.

No se han realizado estudios para estimar la prevalencia o incidencia de afasia progresiva primaria en la comunidad. La frecuencia de APP se extrapola a partir de los datos disponibles para el grupo de demencia frontotemporal. A partir de esto, la prevalencia de demencia frontotemporal se calcula en aproximadamente 5 casos por millón de habitantes (Stevens y cols 1998), entre 1-15 casos/100.000 habitantes en el grupo de población menor de 65 años (Ratnavalli 2002; Ikejima 2009; Grossman 2010), de los cuales el 20-40% serían APP. En nuestro país, existen varios estudios epidemiológicos en demencias, estimándose la prevalencia de demencia frontotemporal en 0,2-0,3% en la población de mayores de 65 años (Del Barrio 2005; De Pedro-Cuesta 2009).

La APP parece ser ligeramente más frecuente en varones que en mujeres, y la edad media de inicio se sitúa en torno a los 59 años, según los datos publicados por Weistbury y Bub (1997) tras la revisión de 112 casos de APP publicados en la literatura. En otras series, sin embargo, no existen diferencias en cuanto a género, o incluso es más frecuente en mujeres (Gorno-Tempini 2004).

Se ha planteado una mayor prevalencia en estos pacientes de trastornos en el aprendizaje, como la dislexia, que sugerirían una mayor susceptibilidad de las redes neurales del lenguaje en estos pacientes o sus familias (Rogasliki y cols 2008).

Asimismo, se ha sugerido su asociación con una mayor frecuencia de vasectomía, explicándose dicha asociación por un fenómeno autoinmune (Weintraub y cols 2006).

Inicialmente se distinguieron las variantes “Afasia Progresiva No fluente” y “Afasia fluente con anomia (o demencia semántica)” (Knibb y Hodges 2005; David y cols 2006). En la actualidad se describen tres formas clínicas propuestas por el grupo de la Dra. Gorno-Tempini en septiembre de 2006, y consensuados en 2011 (Gorno-Tempini y cols 2011) (Anexo 1). Estos subtipos son: agramatical o no fluente, semántica y logopénica (Rohrer y cols 2008).

La forma agramatical, relacionada con la afasia progresiva no fluente, se caracteriza por la alteración predominante de la sintaxis y la fluencia, con respeto de la comprensión de las palabras y del conocimiento de los objetos (Wilson y cols 2010a). El habla es dificultosa, simulando una afasia de expresión o de Broca, con errores fonéticos en la producción. Con frecuencia asocian disartria y apraxia del habla (Ogar y cols 2007; Mesulam y cols 2009a; Gunawardena y cols 2010; Rohrer y cols 2010a; Rohrer y cols 2010b).

La demencia semántica, en cambio, mantiene una buena sintaxis, pero con una comprensión pobre. Existen dificultades en la nominación, y se afecta el conocimiento del significado de las palabras (Mesulam y cols 2009b). Son incapaces de nombrar una determinada palabra, así como de explicar su significado o utilidad (Adlam y cols 2006).

Por su parte, la forma logopénica se caracteriza por una sintaxis y comprensión preservadas, pero con pausas frecuentes durante el discurso. Los pacientes fallan en la nominación, en la recuperación de palabras sencillas y en la repetición de frases. Con frecuencia hay errores fonémicos en la emisión de sonidos, pero con respeto de la producción del lenguaje, la comprensión de palabras y el conocimiento de los objetos. No hay tampoco agramatismo (Henry y Gorno-Tempini 2010; Wilson y cols 2010b).

Por último, existiría una forma “mixta” de solapamiento entre los tres tipos descritos. La publicación de estos criterios suponen un paso importante en la investigación en la APP, con la oportunidad de homogeneizar los resultados obtenidos por los diferentes equipos de investigación. Sin embargo, a pesar de un cierto acuerdo inicial entre los investigadores en la clasificación en tres formas clínicas mencionadas, la validez y

utilidad de esta clasificación se ha puesto en entredicho (Sajjadi y cols. 2012), y son necesarios estudios que validen la utilidad y aplicabilidad de esta clasificación. Por otra parte, también se han publicado casos de pacientes con diagnóstico inicial de APP-G que evolucionaron a APP-L y viceversa, lo que pondría en tela de juicio la distinción entre ambos tipos (Josephs y cols 2010).

En cuanto al curso clínico, una vez establecido el trastorno del lenguaje, éste tiende a progresar. La velocidad y severidad, sin embargo, dependen de cada paciente. Los estudios que han evaluado la evolución son escasos y ésta es en gran parte desconocida. En algunos pacientes, el lenguaje sigue siendo la única manifestación clínica del paciente. En otros, sin embargo, aparecen alteraciones a otros niveles, cognitivos o no. Así, pueden aparecer trastornos mnésicos, de conducta, signos extrapiramidales o de enfermedad de motoneurona (Rosen y cols 2006; McMonagle y cols 2006a; Serrano y cols 2010; Kremen y cols 2011). Son pacientes que inicialmente cumplían los criterios diagnósticos de afasia progresiva primaria pero que, con la evolución de la enfermedad, muestran otras manifestaciones clínicas fuera de la esfera del lenguaje, lo que se podría catalogar de “afasia progresiva primaria plus” (Rogalski y Mesulam 2009; Rogalski y cols 2011a). Se desconoce, en cambio, cuántos pacientes con APP desarrollan una demencia “generalizada” en el curso de la enfermedad. También se desconocen qué factores están asociados a la progresión de la enfermedad a una demencia generalizada, así como instrumentos que permitan la monitorización. Todo ello dificulta el ensayo de tratamientos en estos pacientes. Los instrumentos neuropsicológicos utilizados varían según las distintas series publicadas. Por el momento, el único test neuropsicológico que se ha validado para el diagnóstico y la evolución es el Addenbrooke’s Cognitive Examination (Leyton y cols 2010).

Según se ha descrito previamente, la anatomía patológica en la APP es heterogénea (Deramecourt y cols 2010). Se han descrito principalmente 3 grupos principales de patologías subyacentes: taupatías, degeneración lobar frontotemporal ubiquitina positiva (proteinopatías TDP-43 principalmente) y enfermedad de Alzheimer. Los estudios de correlación clínico-patológicos han demostrado una asociación preferencial entre cada una de las variantes clínicas y un grupo anatomopatológico (Hodges y cols 2004; Knopman y cols 2005; Gliebus y cols 2010; Grossman y cols 2007; Grossman y cols 2008; Josephs y cols 2008; Hu y cols 2010b). Estos estudios fueron revisados en 2010 (Grossman 2010), incluyendo 145 casos de siete series diferentes. Se demostró una

asociación entre la afasia no fluente y las taupatías, la demencia semántica y las degeneraciones frontotemporales tau negativas, y la afasia logopénica con la enfermedad de Alzheimer (Figura 2). A pesar de ello, la asociación entre cada tipo clínico y la anatomía patológica se estima entre un 50-70% de casos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en cada estudio los criterios diagnósticos utilizados para cada forma clínica fueron distintos, por lo que es posible que en nuevos estudios con la nueva clasificación la concordancia sea mayor.

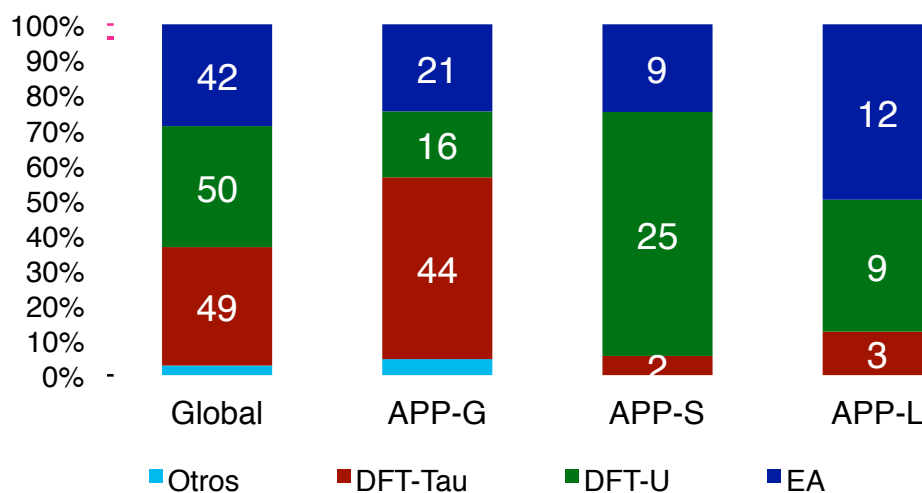


Figura 1. 2. Anatomía patológica de la APP. Gráfico obtenido a partir de los datos de Grossman 2010.

Un tema controvertido es el papel de la enfermedad de Alzheimer en la APP (Mesulam y cols 1997; Rogalski y cols 2011b; Rohrer y cols 2012): aunque presente en muchas de las autopsias, algunos autores dudan de su papel causal (Munoz y cols 2007; Mesulam y cols 2008; Bigio y cols 2010). Si bien el patrón de atrofia predomina en las áreas del lenguaje, la distribución de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas no es diferente a la de los pacientes con enfermedad de Alzheimer que presentan un síndrome amnésico típico. Es decir, no existen claramente más lesiones características de enfermedad de Alzheimer en las áreas que justificarían su presentación clínica con un trastorno afásico, aunque en este punto no todos los estudios coinciden (Galton y cols 2000, Knibb y cols 2006). En cualquier caso, esto plantea la posibilidad de que la enfermedad de Alzheimer no sea la causa real de la sintomatología de los pacientes, pudiendo coexistir junto a otra enfermedad neurodegenerativa en un mismo paciente, tal vez por concurrencia de

causas o factores etiopatogénicos. Hay que tener en cuenta, por ejemplo, que muchos pacientes con APP y con demencia frontotemporal fueron considerados “sin histopatología distintiva” hasta el descubrimiento de la inmunorreactividad a la ubiquitina. La enfermedad de Alzheimer podría, de acuerdo con esta hipótesis, enmascarar la verdadera anatomía patológica subyacente en la APP. A este respecto, la demostración de agregados de astrocitos espinosos argirófilos en pacientes con APP con enfermedad de Alzheimer, pero no en pacientes con presentación típica de enfermedad de Alzheimer (Munoz y cols 2007), apoyarían la hipótesis de una concurrencia de procesos neurodegenerativos. Este hallazgo, sin embargo, no ha podido ser contrastado en un estudio posterior (Bigio y cols 2010). También se han evaluado con un objetivo similar la presencia de inclusiones TDP-43, sospechándose la presencia de anatomía patológica de degeneración frontotemporal encubierta en los casos de EA, encontrándose sin embargo en un bajo porcentaje de los casos de APP asociada a enfermedad de Alzheimer (Bigio y cols 2010). Si, por el contrario, se trata de un inicio focal de la enfermedad de Alzheimer, como coinciden en señalar gran parte de los autores (Alladi y cols 2006, Rohrer y cols 2012), se desconoce por qué adopta este patrón de inicio.

1.2.2. Atrofia cortical posterior y otras demencias de inicio focal

La atrofia cortical posterior se caracteriza por un deterioro de las capacidades visuales y otras funciones “posteriores” de curso progresivo, asociado a atrofia occipital y parietotemporal. Suele presentarse antes que la demencia tipo Alzheimer típica, en torno a los 50-60 años (Mendez y cols 2002). Cursa con síntomas y signos visuoespaciales y visuoperceptivos, con disfunción de las vías dorsal y/o ventral del procesamiento visual (Farah 2003), con manifestaciones del síndrome de Bálint (simultagnosia, apraxia oculomotora, ataxia óptica) y del síndrome de Gerstmann (acalculia, alexia, agnosia digital, desorientación derecha-izquierda) (McMonagle y cols 2006b). Progresivamente, los pacientes presentan un deterioro de otras funciones cognitivas, progresando hacia un estado de demencia global. Algunos autores han propuesto subdividir el síndrome en una forma occipitoparietal o dorsal (más frecuente), occipitotemporal o ventral y visual primaria por afectación del córtex estriado (Crutch y cols 2012). Los estudios de neuroimagen estructura y funcional, mediante voxel-based morphometry (VMB) han

demostrado que estos pacientes muestran una reducción significativa del grosor cortical y del metabolismo en las regiones occipital, parietal y temporal en comparación con controles sanos. En comparación con pacientes con enfermedad de Alzheimer, se observa una mayor atrofia parietal derecha en los pacientes con atrofia cortical posterior. Se encuentra en discusión si esta asimetría es real o supone un sesgo de selección de los pacientes con mayor disfunción visual. En un estudio de FDG-PET se halló además un hipometabolismo en los campos oculares frontales de forma bilateral, lo que se sugirió como explicación de la apraxia oculomotora de la atrofia cortical posterior (Nestor y cols 2003b). A nivel patológico, el hallazgo más frecuente es la enfermedad de Alzheimer, aunque algunos casos se atribuyen a degeneración corticobasal, demencia con cuerpos de Lewy o enfermedades priónicas. En las series mayores, la enfermedad de Alzheimer supone entre un 61 y 77% de los casos (Renner y cols 2004; Tang-Wai y cols 2004). Se han propuesto unos criterios diagnósticos, aunque no han sido validados (Tabla 1.5.).

Tabla 1.5. Criterios diagnósticos propuestos para la Atrofia cortical posterior (Mendez y cols. 2002)

| | | |
|---|---|--|
| Criterios mayores (todos deben estar presentes) | 1) Inicio insidioso y progresión gradual | |
| | 2) Presentación con síntomas visuales, teniendo intactas las funciones visuales primarias | |
| | 3) Evidencia de un trastorno visual complejo predominante en la exploración | -Elementos del síndrome de Bálint -Agnosia visual -Apraxia del vestido -Desorientación en el ambiente |
| | 4) Proporcionalmente menores déficits en memoria y fluencia verbal. | |
| | 5) <i>Insight</i> relativamente preservado con o sin depresión | |
| Criterios de apoyo | 1) Inicio presenil | |
| | 2) Alexia | |
| | 3) Elementos del síndrome de Gerstmann | |
| | 4) Apraxia ideomotora | |
| | 5) Exploración física normal | |
| | 6) Pruebas complementarias | -Neuropsicología: déficits perceptivos predominantes -Imagen (estructural y funcional): predominio occipitoparietal con relativo respeto de regiones frontal y temporal mesial. |

Otra entidad propuesta es la apraxia progresiva primaria. Se trata de pacientes con un cuadro apráxico (gestual y en ocasiones también con apraxia de la marcha) con preservación del resto de dominios cognitivos. Se ha asociado a enfermedad de Pick y a

enfermedad de Alzheimer (Fukui y cols 1996; Kawamura y Mochizuki 1999). Sin embargo, este cuadro es probablemente muy infrecuente, y sólo existen casos aislados reportado en la literatura (Martínez de Souza y cols 2013). La extensión topográfica de las diferentes praxias, por otro lado, hace difícil apoyar la existencia de este síndrome como “focal” y con el resto de dominios cognitivos indemnes durante un tiempo prolongado (Heilman y cols 2003).

Por otra parte, también se han descrito casos de atrofia temporal anterior derecha, una entidad relacionada con la demencia semántica pero en que se produciría una predilección por el lado derecho, cursando así con prosopagnosia, trastornos de conducta y, en ocasiones, hiperreligiosidad y alucinaciones visuales (Josephs y cols 2008; Chan y cols 2009)

Aunque en la literatura no se han considerado dentro de las demencias de inicio focal, las alucinaciones también podrían postularse como síntoma precoz en enfermedades neurodegenerativas. Las alucinaciones son alteraciones de la percepción que se producen en una serie de enfermedades, tanto psiquiátricas, neurológicas como oftalmológicas (Norton y Corbett 2000). Las alucinaciones visuales pueden aparecer en las diferentes patologías que cursan con deterioro cognitivo, siendo especialmente frecuentes en las patologías asociadas a cuerpos de Lewy, esto es, la demencia con cuerpos de Lewy y en la demencia asociada a enfermedad de Parkinson. En la demencia con cuerpos de Lewy, de hecho, son un criterio diagnóstico mayor. También se han asociado a la demencia frontotemporal con predominio de la atrofia temporal derecha (Chan y cols 2009). Esta asociación a estas patologías se ha relacionado con la mayor afectación de estas entidades de ciertas topografías como la amígdala, el córtex visual y temporal, en comparación con otros parkinsonismos en que las alucinaciones son poco frecuentes (Bertram y Williams 2012). También se han descrito alucinaciones visuales en hasta un 25% de los pacientes con atrofia cortical posterior, apareciendo con una media de 4 años desde el inicio (Josephs y cols 2006a). Las alucinaciones visuales también aparecen en pacientes con disminución de agudeza visual, lo que se conoce como síndrome de Charles-Bonnet (Schadlu y cols 2009). Aunque para realizar este diagnóstico se exige que los pacientes no tengan afectación cognitiva, en algunos estudios se ha planteado la posibilidad de que estos pacientes tengan mayor

predisposición a desarrollar deterioro cognitivo (Pliskin y cols 1996; Lapidí y cols 2013).

Se ha prestado menos atención a los pacientes con alucinaciones auditivas, considerándose históricamente una sintomatología más próxima a las enfermedades psiquiátricas que neurológicas dada su vinculación con la esquizofrenia (Vallejo Ruiloba 2006). Sin embargo, también se han asociado, especialmente las alucinaciones musicales y la palinacusia, a patología del lóbulo temporal y del hemisferio derecho (Vallejo Ruiloba 2006; Blom y Sommer 2012), por lo que podría plantearse la hipótesis de si también las alucinaciones auditivas pueden ser un síntoma inicial de enfermedades neurodegenerativas que refleje la disfunción de determinadas topografías como el lóbulo temporal derecho.

1.3. Neuroimagen funcional en las enfermedades neurodegenerativas.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen funcional, esto es, proporciona información sobre el metabolismo o el funcionamiento cerebral. Se basa en la administración de un átomo radiactivo (radioisótopo) unido a una molécula biológica (trazador), cuyo comportamiento se desea evaluar (Carreras-Delgado y cols 1997b). Esto ha permitido el estudio de diferentes procesos biológicos, como la perfusión cerebral con 15-O-H₂O, los receptores GABA-A con ¹¹C-Flumazenilo o, más recientemente, el depósito de amiloide con florbetapir. Sin embargo, la mayor aplicación y utilidad de la PET en Neurología se ha encontrado con el uso de 2-deoxi-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucosa (FDG). Los estudios con este ligando han demostrado mejorar la sensibilidad diagnóstica de la evaluación clínica de las demencias. Así, en una revisión de varios estudios, la sensibilidad para la detección de enfermedad de Alzheimer confirmada anatomopatológicamente se situó en torno al 91,5±3,5% si se incluye FDG-PET, comparado con el 66±17% si el diagnóstico previo sólo está basado en criterios clínicos (Silverman 2004). El uso de FDG-PET también podría permitir un diagnóstico precoz, o incrementar las posibilidades de detección de los pacientes con mayor riesgo de conversión desde déficit cognitivo leve a demencia (Prestia y cols 2013). También se ha utilizado en otras áreas de la Neurología como epilepsia, tumores cerebrales e ictus (Carreras-Delgado y cols 1997a; Montz-Andrée y cols 2002; Masdeu y cols 2006).

El radioligando FDG, una vez introducido en el organismo, es almacenado por la célula como si fuera glucosa. Por esta razón, la captación de FDG en las células es proporcional al grado de metabolismo celular. El cerebro en condiciones de reposo requiere una alta demanda de oxígeno y nutrientes, que suponen el 15% del metabolismo corporal total, y 7,5 veces el metabolismo medio del resto del cuerpo por unidad de masa tisular. La mayor parte de este exceso metabólico proviene de las neuronas, cuya actividad depende de un suministro continuo de glucosa y oxígeno desde la sangre, debido a que las reservas de glucógeno y oxígeno en los tejidos cerebrales son pequeñas, y por lo tanto el metabolismo anaerobio es prácticamente inexistente (Guyton y Hall 2001). La mayor parte de la energía utilizada en el cerebro, además, se emplea en el mantenimiento de los potenciales de acción y las sinapsis, especialmente la región postsináptica (Attwell y Iadecola 2002). Por lo tanto, el ligando FDG en el cerebro refleja el consumo energético que se produce por la actividad sináptica, actividad que está concentrada en la sustancia gris. Es por ello un reflejo de la función sináptica y de la actividad neuronal, y por este motivo la presencia de hipometabolismo en FDG-PET es un hallazgo característico en la neurodegeneración, lo cual tiene importantes aplicaciones en el campo de las demencias y otras enfermedades neurodegenerativas (Silverman 2009).

Una vez llega a la célula la FDG, el radioisótopo ^{18}F libera un positrón que viaja una corta distancia, submilimétrica, perdiendo energía hasta encontrarse con un electrón. En este momento, ambos se aniquilan y la masa de ambos se convierte en energía en forma de rayos gamma. Se emiten entonces dos fotones de 0,511 MeV que viajan en sentidos opuestos formando un ángulo de 180° (Baley y cols 2005). Dado que la distancia que recorren los fotones está determinada por la energía, que es constante, y los fotones viajan en direcciones opuestas en un ángulo también constante, las cámaras PET son capaces de detectar y posteriormente deducir dónde se produjo la aniquilación. La detección simultánea de dos fotones formando un ángulo de 180° se conoce como “coincidencia” (Figura 1.3.). Las cámaras PET son capaces de detectar los fotones con gran eficiencia y una buena resolución espacial, ya que no se necesita una colimación convencional y la detección no se limita a los fotones que van en ángulo recto respecto al detector, como sucede en la SPECT (Baley y cols 2005).

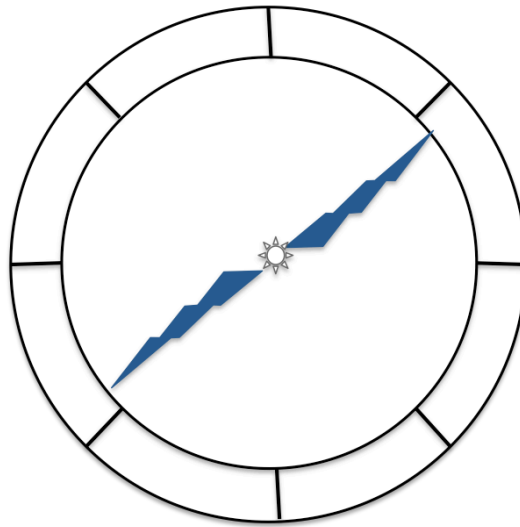


Figura 1. 3. Detección mediante una cámara PET. Se muestran dos fotones (en azul) formados tras el proceso de aniquilación de un positrón y un electrón. Los fotones viajan en direcciones opuestas, siendo detectados simultáneamente por el equipo de detección.

El sistema de PET consta de múltiples detectores en anillos. Éstos consisten en cristales de escintilación unidos a tubos fotomultiplicadores. Los cristales utilizados en los equipos de PET actuales son de bigermanato de bismuto (BGO), oxiortosilicato de gadolinio (GSO) o oxiortosilicato de lutecio (LSO), que constan de una serie de ventajas derivadas de un mayor poder de frenado sobre los cristales utilizados previamente (Wells y cols 2009).

Durante los procesos de adquisición o reconstrucción se aplican una serie de correcciones para asegurar una correcta cuantificación y medición, con el fin de evitar una serie de limitaciones físicas de la PET. Son las correcciones para eventos aleatorios, dispersión de radiación, atenuación de los fotones emitidos y por tiempo muerto (Pietrzyk 1997)

Por último, una vez el detector de la PET detecta los fotones derivados de una aniquilación, los datos son reconstruidos para producir imágenes en los planos axial, coronal y sagital. Actualmente, la mayoría de equipos de PET van asociados a una técnica de imagen anatómica, habitualmente Tomografía Computerizada (TC), lo que permite el corregistro de la imagen funcional de la PET con la imagen anatómica de la TC.

1.3.1. Estudios de PET en demencias.

Los primeros estudios en demencias se centraron en la enfermedad de Alzheimer, tratando de identificar un patrón que evidenciara el daño existente en esta enfermedad. Hoy en día, se considera que los pacientes con enfermedad de Alzheimer muestran un hipometabolismo en región parietotemporal y cíngulo posterior, siendo este patrón bastante específico. Conforme la enfermedad progresa, se produce la afectación de áreas frontales, manteniéndose en cambio indemnes o con menor grado de afectación el metabolismo en el córtex motor primario, el córtex occipital y los ganglios basales (Silverman 2009). La afectación del giro cingulado posterior y del precuneus se considera uno de los signos más precoces, si bien puede ser difícil de valorar en la inspección visual debido a que estas regiones suelen ser hipermetabólicas respecto a la media del metabolismo del resto de la corteza cerebral (Herholz 2003). El patrón de metabolismo cerebral, además, es diferente según las distintas enfermedades neurodegenerativas. Así, de forma característica la demencia frontotemporal muestra un hipometabolismo predominantemente frontomesial, así como frontolateral y temporal; la demencia con cuerpos de Lewy muestra un metabolismo similar a la enfermedad de Alzheimer, asociando hipometabolismo occipital; en la parálisis supranuclear progresiva se observa una reducción del metabolismo cerebral en lóbulo frontal, ganglios basales y mesencéfalo; y en la degeneración corticobasal un hipometabolismo parietal, estriatal, talámico y frontal, con frecuencia asimétrico (Herholz 2003). La capacidad diagnóstica de FDG-PET de la enfermedad de Alzheimer frente a otras enfermedades ha sido también evaluada en estudios con correlación anatomopatológica (Bohnen y cols 2012), hallando una sensibilidad entre 84 y 96,7% y una especificidad de 73-85,7% para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer frente a otras demencias (Silverman y cols 2001; Jagust y cols 2007; Minoshima y cols 2001; Foster y cols 2007). Para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal se halló una sensibilidad de 90% y una especificidad de 82% en un estudio con confirmación histológica (Ibach y cols 2004; Foster y cols 2007). También se ha evaluado la utilidad de FDG-PET en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos (Ju y cols 2004; Eckert y cols 2005; Tang y cols 2010).

Por otra parte, también se ha estudiado su utilidad como marcador precoz (Asensio y cols 2009). Así, por un lado, el metabolismo cerebral normal en FDG-PET hace

improbable la progresión de deterioro cognitivo en los siguientes 3 años (Silverman y cols 2001), y por otro lado, las alteraciones del metabolismo cerebral predicen con un 75-100% de fiabilidad la progresión desde déficit cognitivo leve a enfermedad de Alzheimer (Herholz y cols 1999; Arnaiz y cols 2001; Chatelat y cols 2003; Drzezga cols 2003; Drzezga y cols 2005; Anchisi y cols 2005).

Otra de las aplicaciones de FDG-PET ha sido para la monitorización de la evolución en estudios longitudinales y, especialmente, en ensayos clínicos como biomarcador, no sólo para aumentar la fiabilidad diagnóstica, sino también con el fin de reducir el tamaño muestral requerido para detectar cambios con las terapias ensayadas (Herholz, Carter y Jones 2007).

En los últimos se han desarrollado nuevos trazadores que pretenden valorar determinados aspectos de la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas. Los más importantes han sido los trazadores que pretenden detectar el depósito de amiloide (Nordberg 2008; Rabinovici y cols 2011; Herholz y Ebmeier 2011). El primer trazador fue ^{11}C -PIB (Nordberg y cols 2013), que se une a las placas de amiloide y no a los ovillos neurofibrilares, aunque finalmente el trazador aprobado para uso clínico en Estados Unidos ha sido ^{18}F -Florbetapir (Yang y cols 2012). Este último, al estar unido a ^{18}F en lugar de a ^{11}C , tiene una vida media mayor y por tanto no requiere un ciclotrón para su síntesis en las instalaciones donde se realiza la PET. En estudios correlacionados con autopsia se ha encontrado una sensibilidad de 92% y una especificidad de 95% para la detección de placas neuríticas de amiloide. Por lo tanto, una PET con florbetapir positivo indica una frecuencia moderada a severa de placas neuríticas, aunque no establece un diagnóstico de demencia tipo Alzheimer, ya que se ha detectado depósito de amiloide muchos años antes de que la enfermedad debute clínicamente (Fleisher y cols 2012; Mosconi y cols 2013). Además, por el momento no se ha demostrado su utilidad en la predicción del desarrollo de demencia ni en la monitorización de respuesta a tratamiento (Scheinin y cols 2009). También se ha ensayado con ^{18}F -FDDNP, que se une tanto a los ovillos neurofibrilares de tau como a las placas de amiloide (Small y cols 2006), y por lo tanto no se une específicamente a tau. Los radiotrazadores dirigidos a la proteína tau tienen ciertas dificultades técnicas que dificultan su desarrollo, como es que el depósito de tau sea intracelular o existan varias isoformas y modificaciones de la proteína (Villemagne y cols 2012), por lo que

de momento la mayoría de radiotrazadores todavía están en una fase de investigación preclínica (Benadiba y cols 2012). También se encuentran en investigación otros ligandos, como el ^{11}C -PK11195, que se une al receptor periférico de benzodiazepinas y que marca la activación de microglía (Schuitemaker y cols 2013); u otros dirigidos a la sinucleína y los cuerpos de Lewy como ^{11}C -BF227 (Kikuchi y cols 2010).

1.3.2. Estudios de PET y VBM en la afasia progresiva primaria y otras demencias de inicio focal.

Tanto la RM como la PET han sido utilizadas en varios estudios con el fin de describir los patrones de atrofia o hipometabolismo utilizando la metodología de voxel-based morphometry (VBM). A continuación se resumen los principales estudios llevados a cabo, primero en la APP y luego en la atrofia cortical posterior.

En la APP se han realizado varios estudios con neuroimagen estructural y funcional. Los más relevantes son los publicados por Nestor y cols. (2003a), Gorno-Tempini y cols (2004), Rabinovici y cols. (2008), y Josephs y cols. (2010).

En el primero de ellos (Nestor y cols. 2003a) analizaron el patrón de metabolismo con FDG-PET en pacientes con APP y controles. Se incluyeron 10 pacientes con APP no fluente (3 de ellos en estadio de demencia), 10 controles sanos y 10 pacientes con demencia tipo Alzheimer. En la comparación entre APP no fluente y los controles sanos encontraron un pequeño clúster de menor metabolismo en el grupo de afásicos en la región perisilviana izquierda (coordenadas MNI [-50, 8, -6], $T=4,39$) con p-valor no corregido igual a 0,001. Con una p no corregida igual a 0,05 encontraron alteraciones a varios niveles, predominantemente en el hemisferio izquierdo. Los autores finalmente concluyen que la región involucrada se situaría en la ínsula anterior izquierda. Este mismo grupo llevó a cabo un estudio que incluyó a pacientes con 19 APP no fluente y estudio anatomopatológico. Comparó la frecuencia de enfermedad de Alzheimer en el estudio patológico con los hallazgos en SPECT y PET, obteniendo que la afectación bilateral de la región temporo-parietal en la neuroimagen funcional tenía una sensibilidad de 50% y una especificidad de 100% en predecir enfermedad de Alzheimer (Nestor y cols 2007).

Sonty y colaboradores estudiaron 11 pacientes con APP con RM, comparándose con 11 controles. Encontraron una reducción de la sustancia gris en la región temporal posterior y parietal inferior, mostrando el grupo no-fluente (8 casos) atrofia en la región inferoparietal y prefrontal dorsolateral, aunque sin diferencias con el grupo fluente (Sonty y cols 2003).

Posteriormente, en el estudio de Gorno-Tempini de 2004 se sistematizaron las tres variantes que actualmente se reconocen de APP, realizándose un estudio cognitivo y de RM mediante VBM con el programa SPM99 (Gorno-Tempini y cols 2004). Se incluyeron 31 pacientes: 11 con APP no fluente, 10 con demencia semántica y 10 con APP-L, comparándose con 10 controles. En el primer grupo se encontró atrofia en la región frontal izquierda, incluyendo el giro frontal inferior, el giro frontal medio y giro precentral, así como el núcleo caudado bilateral aunque con un nivel menor de significación. En el grupo de APP-S se halló atrofia en la porción lateral y medial de ambos lóbulos temporales anteriores, en concreto en amígdala e hipocampo anterior, giros temporal inferior, medio y superior, y giro fusiforme anterior. Por último, en la APP-L se halló un clúster en el giro angular y giro temporal superior. Este mismo grupo publicó posteriormente (Rabinovici y cols. 2008) un estudio en que se incluyeron 15 pacientes, incluyendo 4 pacientes con APP-L, 6 con APP-G y 5 con APP-S. Realizaron FDG-PET y PIB-PET, analizando el primero con regiones de interés (ROI) y el segundo con análisis visual. Encontraron diferencias en el patrón de metabolismo de FDG entre los tres tipos de APP en las regiones frontal izquierda, temporal anterior izquierda y temporoparietal izquierda, localizaciones en que se habían creado los ROI. El PIB-PET se consideró positivo en los 4 casos con APP-L y uno de los casos con cada una de las otras dos variantes de APP.

El otro estudio de mayor tamaño muestral es el realizado por Josephs y colaboradores en 2010. Incluyeron 24 pacientes con APP y apraxia del habla en que se había realizado FDG-PET. Los pacientes fueron clasificados en APP fluente (9) y APP no fluente (14) de forma retrospectiva, por lo que no se siguió la clasificación en tres formas clínicas. La APP no fluente, por su parte, fue clasificada en función de si asociaba o no apraxia del habla. Un paciente fue inclasificable clínicamente. Se encontró hipometabolismo en 21 de los casos: en 8 casos fue prerrolándico (7 de ellos tenían una APP no fluente) y 13

postrolándico, que incluía 6 pacientes con APP logopénica, 6 con APP fluente y 1 con APP semántica (Josephs y cols 2010).

Este mismo grupo de Josephs y colaboradores ha publicado en 2013 otros dos artículos más. En el primero de ellos (Madhavan y cols 2013) se compararon 27 pacientes con APP-L con 27 controles sanos y 27 pacientes con demencia tipo Alzheimer, habiéndose realizado FDG-PET y RM. Sólo se seleccionaron los pacientes con PIB-PET positivo. Se analizaron las imágenes con SPM y ROIs. Comparado con el grupo con demencia tipo Alzheimer, el grupo con APP-L mostró mayor atrofia e hipometabolismo a nivel temporal inferior, medio y superior izquierdo, y menor atrofia e hipometabolismo en región temporal medial y cíngulo posterior derechos. En el segundo artículo (Josephs y cols 2013) diferenciaron los pacientes con APP-G según tuvieran o no apraxia del habla, encontrando un patrón distinto de la atrofia y el metabolismo cerebral. Los pacientes con apraxia del habla (aislada o asociada a afasia) mostraron alteraciones en el córtex premotor, mientras que los pacientes con APP-G sin apraxia mostraron una alteración más generalizada afectando a córtex premotor, prefrontal, temporal, parietal, ínsula y núcleo caudado.

Asimismo, se han realizado otros estudios con neuroimagen funcional y RM. En uno de ellos se estudiaron de forma retrospectiva 47 pacientes con APP, de los que 39 tenían PET o SPECT, analizando asimetrías entre lóbulos y hemisferios y situando la alteración del metabolismo o la perfusión en el hemisferio izquierdo (Clark y cols 2005). Por su parte, Drzezga y colaboradores presentaron dos pacientes zurdos con APP, demostrando hipometabolismo temporoparietal y frontal derecho (Drzezga y cols 2002).

Un estudio comparó los resultados de SPECT, PET y RM en 8 pacientes con APP no fluente, encontrando una correlación entre las pruebas, aunque siendo FDG-PET la prueba con una mayor sensibilidad (Panegyres y cols. 2008).

Por último, en otro estudio se analizaron los resultados de FDG-PET en 21 pacientes con APP no fluente (Roh y cols 2011). Se definieron dos grupos en función de la existencia o no de parkinsonismo. Encontraron un hipometabolismo en córtex frontal medial y frontal dorsolateral izquierdo así como en ganglios basales en los pacientes

con APP no fluente, y en mesencéfalo dorsal bilateral y ventral izquierdo en los pacientes con parkinsonismo. Por ello, en este estudio se planteó que la FDG-PET podría ser útil en anticipar un parkinsonismo futuro en caso de hipometabolismo en ganglios basales izquierdos, y ciertos datos como el hipometabolismo mesencefálico sugerirían el diagnóstico de parálisis supranuclear progresiva.

En resumen, las conclusiones más importantes de los estudios realizados hasta el momento indican que la afectación del metabolismo cerebral en la APP es focal en cada una de las formas clínicas, y diferente entre ellas (Rohrer y cols 2009; Rogalski y cols 2011c). Ciertas alteraciones podrían sugerir la enfermedad subyacente, como el hipometabolismo parieto-temporal bilateral en el caso de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la mayoría de conclusiones están pendientes de validar dado el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios realizados, así como las importantes diferencias en la definición de las formas clínicas, que varía entre los estudios realizados. De hecho, hasta el momento el único estudio que ha evaluado *a priori* la topografía de las variantes clínicas de APP ha sido el de Gorno-Tempini y colaboradores mediante RM (Gorno-Tempini y cols 2004). Tampoco se han realizado estudios con los nuevos criterios de consenso.

Respecto a la atrofia cortical posterior, se han realizado varios estudios de RM y PET comparando estos pacientes con controles sanos y con demencia tipo Alzheimer. Éstos han encontrado alteraciones del metabolismo cerebral y del grosor cortical en los lóbulos occipital y parietal principalmente, y en menor medida en el lóbulo temporal (Crutch y cols 2012). Algunos estudios han encontrado una mayor afectación del hemisferio derecho (Nestor y cols 2003b; Whitwell y cols 2007; Lehmann y cols 2011). En comparación con la demencia tipo Alzheimer, la atrofia cortical posterior mostraría una mayor afectación del córtex visual y menor en región temporal (Whitwell y cols 2007), aunque existen zonas de superposición (Migliaccio y cols 2009). También se ha estudiado el subgrupo de pacientes con este síndrome que presentan alucinaciones, sugiriéndose la afectación de conexiones tálamocorticales en este caso (Josephs y cols 2006a). Asimismo, se han realizado estudios con PIB-PET, con el fin de confirmar la atrofia cortical posterior como una variante focal de la enfermedad de Alzheimer (Formaglio y cols 2011; Rosenbloom y cols 2011).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Tras el análisis y revisión de la literatura que aparece en la introducción, nos planteamos las siguientes hipótesis:

- Los tipos clínicos de APP se asocian a una topografía diferenciada, y suponen entidades nosológicas distintas.
- La PET puede ser una herramienta para validar los nuevos criterios diagnósticos de APP.
- La PET puede ser un marcador útil que permita extrapolar la progresividad de la APP y otros síntomas focales progresivos.

A partir de estas hipótesis se plantearon los siguientes objetivos:

- Definir el patrón de afectación topográfica de las formas clínicas de APP con FDG-PET.
- Validación de los nuevos criterios de clasificación de la APP con FDG-PET.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño de la investigación

Con el fin de contrastar las hipótesis y cumplir los objetivos planteados del estudio, se diseñó un estudio descriptivo de corte transversal, prospectivo, de una serie de casos, con la metodología que a continuación se reseñará.

3.2. Población y ámbito del estudio

El estudio se realizó en el Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos. Se incluyeron a todos los pacientes con un diagnóstico de sospecha de afasia progresiva primaria, así como aquellos pacientes con deterioro cognitivo de etiología neurodegenerativa en que existiera un deterioro marcado de la función lingüística desde fases iniciales de la enfermedad. Los pacientes fueron reclutados de las consultas del Servicio de Neurología del mencionado hospital.

Se incluyeron asimismo otros pacientes con sospecha de deterioro cognitivo de inicio focal, esto es, casos de sospecha de atrofia cortical posterior, y alucinaciones progresivas.

Como grupos control se incluyeron pacientes con demencia tipo Alzheimer típica, variante conductual de demencia frontotemporal, otros controles patológicos y controles sanos (Figura 3.1.). Estos pacientes fueron también reclutados de las mencionadas consultas.

Todos los pacientes incluidos y sus familiares otorgaron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron aquellos pacientes que por su condición clínica no podían participar en el estudio o que rechazaron su inclusión en el mismo.

En la tabla 3.1. se resumen los criterios de inclusión y exclusión de cada uno de los grupos de pacientes y de controles.

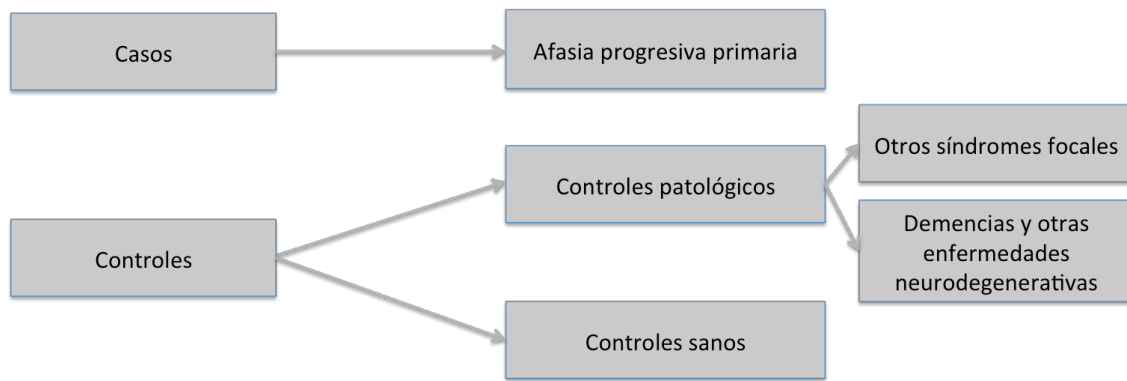


Figura 3. 1. Grupos de pacientes incluidos en el estudio.

3.3. Periodo del estudio

El período de reclutamiento de los pacientes comprendió entre noviembre de 2011 y abril de 2013.

3.4. Protocolo del estudio.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados por el mismo investigador y autor de la tesis. En los pacientes incluidos se realizó:

- Anamnesis e historia clínica.
- Exploración neurológica general.
- Evaluación neuropsicológica.
- Evaluación funcional.
- PET-TC con ^{18}F -FDG.
- Revisión de la historia clínica.

La evaluación neuropsicológica incluyó:

- MMSE y Addenbrooke's Cognitive Examination a todos los pacientes.
 - Subtests de Praxis Gestual del Test Barcelona a todos los pacientes.
 - Subtest de Praxis orofonatoria del Test Barcelona para la exploración de la praxis orofacial.
 - Exploración neurolingüística general a todos los pacientes con alteración del lenguaje.
- Se siguieron las recomendaciones realizadas en los nuevos criterios de consenso de APP (Gorno-Tempini y cols 2011). Se incluyó la valoración del discurso y la expresión oral

(gramática, habla, nominación durante el discurso) mediante la lámina 1 del test de Boston; la denominación visuoverbal fue evaluada mediante los dibujos presentados en el test Addenbrooke's Cognitive Examination; la repetición fue explorada mediante los ítems incluidos en este último test, así como los subtests de repetición de logotomos del test Barcelona; la comprensión de palabra única y de frases fueron evaluadas utilizando los dibujos e ítems del test Addenbrooke's Cognitive Examination. La lectura y escritura fueron valorados mediante los subtests lectura de logotomos y de texto del test Barcelona, así como la escritura espontánea incluida en el test Addenbrooke's Cognitive Examination y al dictado de palabras. Con los hallazgos de estas pruebas así como la información aportada por la familia, se valoró la gravedad de la afectación lingüística mediante la escala PASS, según se describe en el apartado 3.5.9.

-Exploración neuropsicológica específica a sujetos controles sanos, que incluyó la batería de tests neuropsicológicos normalizados en el protocolo NEURONORMA.

Tabla 3.1. Criterios de inclusión y exclusión.

| | Trastorno del lenguaje progresivo | Trastorno visuoespacial progresivo | Alucinaciones auditivas progresivas | Demencia tipo Alzheimer típica | Trastorno de conducta | Otras enfermedades cognitivo-conductuales. | Controles sanos |
|------------------------|--|---|--|---|--|---|--|
| Criterios de inclusión | -Alteración del lenguaje como síntoma o signo predominante. -De curso progresivo. | -Alteración visuoespacial como síntoma o signo predominante. -De curso progresivo. -Con valoración oftalmológica sin causa que justifique los síntomas. | -Alteración de la percepción auditiva. -De curso progresivo. | -Deterioro cognitivo progresivo con la afectación de la memoria como hecho principal inicial. | -Deterioro progresivo de la conducta y comportamiento como síntoma predominante. | -Sospecha de enfermedad neurológica con afectación cognitiva y/o conductual no encuadrable en ninguno de los diagnósticos anteriores. | -Paciente sin sospecha clínica de enfermedad neurodegenerativa -Estudio cognitivo específico normal. -PET-TC craneal analizado visualmente sin alteraciones. |
| Criterios de exclusión | -Historia previa de lesión neoplásica en el sistema nervioso central. -Contraindicación o negativa a realización de PET-TC. | -Potenciales evocados visuales alterados. -Contraindicación o negativa a realización de PET-TC. | -Cumple criterios de psicosis según DSM-IV. -Hipoacusia moderada-severa. -Contraindicación o negativa a realización de PET-TC. | -Contraindic. o negativa a realización de PET-TC. | -Enfermedad psiquiátrica que justifique los síntomas. -Contraindicación o negativa a realización de PET-TC. | -Contraindicación o negativa a realización de PET-TC. | -Contraindicación o negativa a realización de PET-TC. |

3.5. Instrumentos clínicos y neuropsicológicos

3.5.1. Recogida de datos.

La recogida de datos se realizó en una hoja de registro que puede consultarse en el Anexo 3. Esta hoja incluía datos demográficos, clínicos, de exploración neurológica general, evaluación neuropsicológica y valoración funcional.

Las variables hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia fueron definidas a partir del interrogatorio con paciente y familiares, así como la revisión de la historia clínica. Se utilizaron los criterios diagnósticos empleados en la actualidad para estas patologías (Chobanian y cols 2003; American Diabetes Association 2003; Grundy y cols 2004).

Se consideró la presencia de alteraciones de conducta como la aparición de modificaciones de la personalidad o del comportamiento respecto a la situación premórbida. Entre éstas se interrogaron de forma dirigida los trastornos del comportamiento alimentario, la apatía, la irritabilidad, la ansiedad y la desinhibición.

Para la definición de trastorno de conducta del sueño REM se utilizaron los criterios diagnósticos actuales en base a un diagnóstico clínico (American Academy of Sleep Medicine 2005).

Entre los pacientes con APP, se distinguió un subgrupo de APP plus, definido como aquellos pacientes que cumplen criterios diagnósticos de APP y que durante la evolución asocian otro síntoma o signo extralingüístico, como por ejemplo, trastorno de conducta, pérdida de memoria, déficit motor, etc.

3.5.2. Exploración neurológica.

La exploración neurológica incluyó la valoración de los nervios craneales (pupilas, reflejo fotomotor, alineamiento ocular, seguimiento ocular, movimientos oculares sacádicos y anormales, y pares craneales bajos); sistema motor (tono, trofismo,

balance muscular, reflejos miotáticos y reflejo cutáneo-plantar); sensibilidad algésica; coordinación (maniobras dedo-nariz y talón-rodilla); reflejos primitivos (palmomentoniano y pólicopalmomentoniano; grasping; hociqueo al tacto y a la percusión; y glabelar); negligencia visuoespacial (test bisectriz y test de Muntada) y extinción sensitiva y visual.

El reflejo de prensión consiste en una respuesta involuntaria del paciente consistente en atrapar fuertemente la mano del examinador cuando éste realiza una presión en dirección distal sobre la superficie palmar de la mano.

El reflejo de hociqueo, o chupeteo, se produce en respuesta a la estimulación táctil de la región oral, produciéndose un movimiento de chupeteo de los labios. La estimulación táctil utilizada fue suave y no percutida, ya que la percusión a este nivel puede desencadenar una respuesta similar pero que representa en este último caso un reflejo miotático exaltado indicativo de lesión de motoneurona superior y no una respuesta primitiva (Schott y Rossor 2003).

El reflejo glabelar o nasopalpebral consiste en la percusión repetida sobre la región glabelar. De forma normal se produce una contracción palpebral bilateral por un reflejo miotático monosináptico, que se habitúa y cesa la respuesta en tras un número escaso de repeticiones. Se consideró positivo el reflejo cuando no se produjo la habituación.

El reflejo palmomentoniano consiste en la contracción del músculo orbicularis oris y mentoniano ipsilateral a la estimulación de la eminencia tenar. Se realizó mediante la aplicación de rascado con la uña del explorador en la eminencia tenar y en la base del pulgar (reflejo policopalmomentoniano).

3.5.3. Lateralidad.

La lateralidad se exploró mediante una versión abreviada del test de Harris, que tiene en cuenta el lado dominante en extremidades superiores, extremidades inferiores y la visión (Lezak y cols 2012). Los ejercicios propuestos fueron: lanzar una pelota y escribir; mirar por un agujero de un papel y por un caleidoscopio; patear una pelota. Se consideró diestro o zurdo cuando el paciente utilizó el lado derecho o el lado izquierdo,

respectivamente, en todas las pruebas empleadas. Se definió como lateralidad cruzada en el resto de casos.

3.5.4. Mini-Mental State Examination (MMSE)

Se aplicó la versión del test Mini-Mental State Examination (Folstein 1975) incluida en la versión española del test Addenbrooke's Cognitive Examination. Se trata del test cognitivo más utilizado y con más estudios, y es de referencia en la mayoría de publicaciones y estudios realizados en el ámbito de las demencias. Tiene un tiempo de administración medio de 10 minutos, evaluándose orientación temporal y espacial, registro mnésico, atención y cálculo, recuerdo, lenguaje y praxis constructiva básica. La puntuación máxima es de 30 puntos, y contiene ítems claramente influenciados por el nivel educativo. Por este motivo se han intentado realizar ajustes de la puntuación por el nivel cultural (Manubens y cols 1998; Blesa y cols 2001), ajustes que sin embargo no parecen haber conseguido mejorar claramente esta limitación en sujetos no escolarizados (Carnero-Pardo y cols 2011).

3.5.5. Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE).

Se administró la versión en castellano del test (Mathuranath y cols 2000; Sarasola y cols 2005), cuya puntuación máxima es de 100 puntos. Incluye la valoración de la orientación temporal y espacial, atención-concentración (sustracción seriada, deletreo inverso), memoria verbal (recuerdo de tres palabras y aprendizaje de texto), fluencia verbal (animales en 1 minuto y palabras iniciadas con "P" en 1 minuto), denominación visuoverbal (2 objetos y 10 imágenes), comprensión oral y escrita, repetición de palabras regulares, irregulares y oraciones, y praxis constructiva (copia de pentágonos y cubos, test del reloj). Se trata de un test que complementa la valoración que se realiza con el MMSE, al añadir una valoración más completa de la memoria, la praxis constructiva y, especialmente, el lenguaje. Por este motivo, puede ser útil en el diagnóstico y en monitorizar la evolución en los casos de afasia progresiva primaria (Leyton y cols 2010). También se ha planteado su utilidad en la distinción entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal mediante el cálculo del índice

VLOM (fluencia verbal + lenguaje) / (orientación + recuerdo diferido) (Sarasola y cols 2005).

3.5.6. Pruebas incluidas en el Proyecto NEURONORMA.

Los controles sanos fueron evaluados además con los siguientes tests neuropsicológicos, utilizando los datos normativos obtenidos del proyecto NEURONORMA con el fin de garantizar que no existía ninguna alteración cognitiva: Span verbal (digit span directo e inverso), Span visuoespacial (Cubos de Corsi), Trail Making Test, Symbol Digit Modalities Test, Boston Naming Test, Token Test, Figura Compleja de Rey-Osterrieth, Free and Cued Selective Reminding Test, Visual Object and Space Perception Battery (subtests decisión de objeto, siluetas progresivas, discriminación de posición y localización del número), Stroop Color-Word Interference Test, Fluencia verbal formal y categorial, y Torre de Londres (versión Drexel) (Peña-Casanova y cols 2009). Para ser considerado como control sano, el perfil cognitivo obtenido a partir de las puntuaciones escalares de los resultados de los tests tenía que estar comprendido en el rango normal (escalar 7 o superior).

3.5.7. Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia (IDDD)

Se administró esta escala en su versión española tras la entrevista con un familiar o cuidador del paciente (Teunisse y cols 1991; Böhm y cols 1998) (Anexo 4). El tiempo medio de administración es de 12-15 minutos. Contiene 33 ítems divididos en los apartados de “cuidado personal” (actividades básicas de la vida diaria) y “actividades complejas” (actividades instrumentales). Cada ítem se puntúa como 1 (el sujeto no necesita ayuda), 2 (en ocasiones necesita ayuda o con más frecuencia de lo habitual) y 3 (siempre o casi siempre necesita ayuda). En caso de que el cuidador desconozca la respuesta o el paciente nunca realizara previamente la actividad se puntúa como 8 o 9 y no suma. Esta escala se considera un instrumento muy útil para la detección temprana de demencia y la valoración del impacto funcional. Con el fin de evitar que las preguntas contestadas como 8-9 influyeran en el resultado final, se dividió la suma obtenida en cada una de los apartados por el número de preguntas respondidas

como 1, 2 y 3 (Sánchez-Benavides y cols. 2009). Los resultados obtenidos, por lo tanto, oscilan entre 1 y 3 en cada apartado.

3.5.8. Functional Activities Questionnaire (FAQ)

Se administró esta escala a todos los pacientes (Anexo 5). Esta escala fue creada para el estudio de pacientes con sospecha de demencia, habiendo demostrado una elevada sensibilidad en la distinción entre los pacientes con y sin demencia (Pfeffer y cols 1982). Es una de las escalas más utilizadas y consideradas de referencia en los estudios realizados en demencias (Tekin y cols 2001), y ha sido validada al castellano en nuestro medio (Olazarán y cols 2005).

3.5.9. Progressive Aphasia Severity Scale (PASS)

Se aplicó esta escala en su versión 5.1. a los pacientes con afasia progresiva primaria a partir de los datos obtenidos de la entrevista con el cuidador, y la entrevista y exploración del paciente. Se trata de un instrumento creado con el fin de graduar la severidad de los pacientes con afasia progresiva primaria a partir de la evaluación de los diferentes ámbitos del lenguaje: articulación, fluencia, sintaxis y gramática, recuperación de palabra y expresión, repetición, comprensión auditiva, comprensión de palabra única, lectura, escritura y comunicación funcional (Sapolsky y cols 2010). Cada ámbito se puntúa como 0 (normal), 0'5 (afectación muy leve o cuestionable), 1 (afectación leve), 2 (afectación moderada) y 3 (afectación severa). Cada puntuación en cada ámbito está correctamente especificado para evitar la variabilidad entre los administradores y la subjetividad en la interpretación de los términos leve, moderado o severo (Anexo 6). Finalmente, se obtiene una puntuación global a partir de la suma de los ítems anteriores.

3.5.10. Clinical Dementia Rating (CDR).

Se trata de una escala que evalúa de forma global el grado de demencia (Hughes y cols 1988; Morris 1993; Peña-Casanova y cols 2004) (Anexo 7). Evalúa diferentes ámbitos cognitivos y funcionales: memoria, orientación, juicio y resolución de

problemas, capacidad en la comunidad, capacidad en casa y en aficiones, y cuidado personal. Se puntuó a partir de la información obtenida tras la entrevista con el paciente y el cuidador. Es una de las escalas más utilizadas en la investigación en demencias, especialmente cuando se evalúan otros tipos de demencia además de la enfermedad de Alzheimer, ya que no sigue el modelo retrogenético de otras escalas ampliamente utilizadas como la Global Deterioration Scale (GDS), más centrada en esta última enfermedad (Reisberg 1982). Para la obtención de la puntuación final de la escala CDR a partir de la puntuación de cada variable se empleó la web de la Universidad de Washington (<http://www.biostat.wustl.edu/~adrc/cdrpgm/index.html> y www.alz.washington.edu/cgi-bin/broker64).

3.6. Tomografía por emisión de positrones.

3.6.1. Adquisición de las imágenes

La PET se realizó en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos. Los pacientes permanecieron en ayunas durante al menos 4-6 horas previamente a la realización de la prueba. Los pacientes diabéticos estuvieron 4 horas en ayunas y el resto de pacientes durante 6 horas. Se realizó una determinación de glucemia capilar antes de la administración de FDG, estando todos los pacientes por debajo de 130 mg/dl. En caso de que el valor fuera superior, se realizó una corrección con insulina cristalina administrada por vía subcutánea hasta conseguir el valor deseado. Se administraron 5 mCi de FDG como término medio, ajustado según el peso del paciente, tras lo cual los pacientes permanecieron en reposo, con ojos cerrados y en condiciones de oscuridad durante 30 minutos. El tiempo de adquisición de las imágenes fue de 10 minutos y se realizó en un equipo Siemens Biograph que integra un detector 6-TC con PET de última generación con cristales de oxiortosilicato de lutecio. Los parámetros de TC fueron: 130 kVp, 40 mAs efectivo y 1 rotación. El grosor de corte fueron 3 mm, el intervalo de reconstrucción 1,5 mm y un factor de paso (pitch) de 0,75.

Tras la obtención de las imágenes se realizó un análisis primero visual y posteriormente mediante el programa informático Statistical Parametric Mapping (SPM) versión 8.

3.6.2. Análisis visual de las imágenes

El análisis visual de la PET fue realizado de forma preliminar por el autor de la tesis, validado en una reunión técnica del servicio de Neurología (Unidad de Neurología de la Conducta y Demencias) y el servicio de Medicina Nuclear, caso por caso.

Las fases del diagnóstico visual fueron las siguientes:

- Primero, comprobación de la calidad del estudio realizado.
- Segundo, evaluación global. En primer lugar, valoración de la atrofia de forma generalizada, mediante el examen de la cisura interhemisférica y la distancia intertalámica a nivel del tercer ventrículo. En segundo lugar, valoración del metabolismo cortical global, mediante la comparación con los ganglios basales (caudado, putamen, tálamo) y cerebelo, teniendo en cuenta que, en sujetos sanos, el metabolismo del caudado y putamen suele ser entre un 9-15% mayor que el metabolismo del córtex frontal y parietal, y el metabolismo en el cerebelo al menos un 10% inferior. En cambio, el metabolismo en el tálamo es isometabólico con respecto al córtex frontal y parietal (Silverman 2009).
- Tercero, evaluación focal, comparando las diferentes estructuras cerebrales entre ambos lados y entre sí.

3.6.3. Procesado y análisis estadístico basado en vóxels

El preprocesado y análisis estadístico de las imágenes PET fueron realizados por el autor de la tesis, tras realización de un programa formativo y superación de la curva de aprendizaje con imágenes de PET de muestra.

Se utilizaron los programas SPM versión 8 (The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology) y Matlab 2012b (8.0.0.783) (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, US) para Mac. Los análisis se realizaron en un ordenador iMac 2.5 GHz Intel Core i5.

El programa SPM fue creado por un equipo dirigido por Karl Friston de la University College of London, y funciona integrado en Matlab. Diseñado inicialmente para PET, es

el programa más empleado para el análisis estadístico de la neuroimagen funcional. Actualmente la versión recomendada es la versión 8 (año 2008). El programa utiliza el formato de imagen NifTI. A continuación se resumen los pasos seguidos en el análisis de la imagen.

En primer lugar, se convirtieron las imágenes obtenidas de la estación de PET en formato DICOM a formato NifTI-1 mediante el programa MRIConvert versión 2.0 rev.235, desarrollado por el Lewis Center for Neuroimaging de la Universidad de Oregon (<http://lcni.uoregon.edu/~jolinda/MRIConvert/>).

A continuación se realizó el preprocesado de las imágenes de cada sujeto de forma individual (Ashburner y Friston 2000; Mechelli y cols 2005; Friston y cols 2006). Primero se orientaron las imágenes de forma manual, alineando las comisuras blanca anterior y posterior para que coincidieran con las coordenadas [0, 0, 0]. Posteriormente, se normalizaron (función “normalize”) las imágenes de los diferentes sujetos, con el fin de que las imágenes de cada sujeto se correspondieran espacialmente con los espacios de referencia del Montreal Neurological Institute (espacio MNI), y por lo tanto pudieran ser extrapolables. El programa SPM realiza una normalización basada en intensidad de la señal, buscando similitudes entre los vóxeles. La normalización se puede hacer con una plantilla (“template”) que aporta el propio programa o con una plantilla propia. La plantilla que aporta SPM tiene una serie de limitaciones, como son que la plantilla de PET está hecha con 15O-H20-PET (en lugar de con FDG-PET) y en población joven sana. Por dicho motivo, se realizó una propia plantilla a partir de sujetos incluidos en el estudio. Esta opción está especialmente recomendada en estudios realizados en pacientes con edad avanzada, en que la atrofia cerebral puede dificultar el análisis e interpretación de los resultados si la normalización se hace con la plantilla que aporta SPM. Además, evita las diferencias inherentes a la obtención de las imágenes en diferentes máquinas. La plantilla fue realizada a partir de la normalización de las imágenes de los sujetos 2, 23, 34, 48, 51, 59, 63, 65, 66, 68, 84, con la plantilla de SPM, su suavizado a 8 mm y la construcción de una única imagen mediante el cálculo de la media de las imágenes previas con la función “Image Calc”.

Tras normalizar las imágenes de cada sujeto al espacio MNI, las imágenes fueron suavizadas (función “smooth”). Este es el último paso del preprocesado que pretende

corregir las pequeñas diferencias funcionales o anatómicas existentes entre los sujetos tras el proceso de normalización. El suavizado se realiza mediante el cálculo de la media de cada vóxel en relación con los vóxels de su alrededor. La intensidad del suavizado se define mediante el Full Width at Half Maximum (FWHM) en milímetros, que es el tamaño del kernel gaussiano. Un FWHM alto supone la reducción del número de comparaciones múltiples, pero también la imposibilidad de que regiones de pequeño tamaño se incorporen al análisis. En la literatura se recomienda un FWHM entre 8 y 16 mm. En este estudio se realizó el suavizado utilizando un kernel gaussiano de 12x12x12 mm, que es el más empleado en la mayoría de estudios similares. Este suavizado permitiría detectar alteraciones en regiones cerebrales como el área de Broca (Trejo-Martínez y cols 2007).

Una vez realizado el preprocesado de las imágenes de cada sujeto, se realizó la estadística de segundo nivel. SPM distingue entre la estadística de primer nivel (exclusiva de Resonancia Magnética funcional) y estadística de segundo nivel, para análisis multi-sujeto. Se utilizó la prueba de la t de dos muestras (“two-sample t -test”), para comparaciones entre dos grupos. Las diferencias interindividuales en la captación del radiotrazador fueron incluidas en el modelo estadístico utilizando el análisis de la covarianza (ANCOVA) y la función *grand mean scale* (Gispert y cols 2002). La normalización global mediante ANCOVA se basa en la inclusión del vector de actividad global corregida como un regresor adicional en el modelo. En los estudios de FDG-PET resulta apropiado cuando se ha utilizado un protocolo de administración de dosis (Friston y cols 2006). La función *grand mean scaling*, por su parte, se refiere al escalado de todos los escáneres por algún factor como la actividad media global que es constante a todos los escáneres, y no tiene efecto en la inferencia estadística (Friston y cols 2006).

El programa SPM se basa para el análisis estadístico en el modelo general lineal, que consiste en un análisis univariado masivo en que cada vóxel es tratado de forma independiente, aplicándose el mismo modelo a cada vóxel (Friston y cols 2006). Uno de los problemas de este abordaje es la realización de múltiples comparaciones dado que hay miles de vóxels. Esto supone un aumento de la probabilidad de resultados falsos positivos. Para evitar este problema se utilizó un p-valor no corregido $<0,001$, que es una de las correcciones más utilizadas y considerada válida en la literatura (Gispert y

cols 2003a). Además, en los mapas SPM obtenidos del programa se presenta el nivel de significación de acuerdo con la corrección family-wise error rate (FWE), más exigente y con menor probabilidad de resultados falsos positivos.

Una vez aplicado el modelo a cada vóxel, se realiza una estimación de los parámetros y finalmente los tests de inferencia estadística. El resultado del análisis estadístico consiste, por un lado, en un mapa de estadísticos paramétricos (mapa SPM) y, por otro, en una tabla de resultados, con tres niveles de inferencia: valores de vóxel (voxel-level inference), tamaño de los clústers de vóxeles (cluster-level inference) y el número de clústers (set-level inference). Los resultados que alcanzan el umbral de significación estadística son localizados en las coordenadas del espacio MNI. Para una mejor localización topográfica, se realizó la conversión desde el espacio MNI a coordenadas del atlas de Talairach, mediante el conversor MNI2Tal realizado por la Universidad de Yale (Bioimagesuite.yale.edu/mni2tal/index.aspx) (Lacadie y cols 2008). Posteriormente, las coordenadas Talairach fueron introducidas en el programa Talairach Software (Talairach Client, versión 2.4.3), que permite conocer la topografía cerebral que muestran las coordenadas (Lancaster y cols 1997; Lancaster y cols 2000).

Por otro lado, los resultados del mapa SPM fueron también visualizados en imágenes de resonancia magnética para una mejor representación gráfica de los hallazgos. Esto fue realizado mediante el programa MRIcron (versión 2012), que permite la visualización de las imágenes NIFTI obtenidas en SPM sobre una plantilla de RM.

3.7. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico SPSS Statistics for Windows versión 16.0 (SPSS Inc).

El análisis descriptivo de los datos se realizó mediante frecuencias absolutas y porcentajes (n (%)) en el caso de que las variables fueran categóricas cualitativas. En el caso de variables cuantitativas continuas, se expresaron los resultados en forma de media \pm desviación típica, o mediana [rango intercuartílico, Q1-Q3] si la variable no tenía una distribución normal. Esto se comprobó previamente mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizó el test estadístico chi cuadrado para la comparación de muestras independientes con variables cualitativas. Se utilizó la prueba de la t para dos muestras independientes para la comparación de dos muestras, siendo una de ellas una variable cuantitativa normal y la otra cualitativa dicotómica. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para la comparación de variables continuas independientes en el caso no cumplieran la condición de la normalidad. Para la comparación de más de 2 muestras independientes, con variables que no cumplieron una distribución normal, se utilizó la prueba de la mediana.

Para la estimación de las correlaciones se calculó el coeficiente de correlación de Spearman (Rho de Spearman) si alguna de las variables estudiadas no siguió la distribución normal. Las correlaciones se interpretaron con los siguientes términos según el valor del coeficiente que se reseña: muy baja (0,01-0,19); baja (0,2-0,39); moderada (0,4-0,69); alta (0,7-0,89) y muy alta (0,9-0,99); siendo 1 la correlación perfecta y 0 la correlación nula.

Para el estudio de la curva de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier, así como la regresión de Cox para analizar el efecto de los diferentes factores en la supervivencia.

Asimismo, se calcularon los siguientes parámetros:

- Sensibilidad: el número de verdaderos positivos dividido por la suma de verdaderos positivos y falsos negativos, multiplicado por cien.
- Especificidad: el número de verdaderos negativos dividido por la suma de los falsos positivos y verdaderos negativos, multiplicado por cien.
- Valor predictivo positivo: el número de verdaderos positivos dividido por la suma de verdaderos positivos y falsos positivos, multiplicado por cien.
- Valor predictivo negativo: el número de verdaderos negativos dividido por la suma de verdaderos negativos y falsos negativos, multiplicado por cien.

Los resultados se expresaron en números con un decimal. Todos los contrastes de hipótesis realizados fueron de tipo bilateral. Se utilizó un nivel de significación de

$\alpha=0,05$, por lo que se rechazó la hipótesis nula y se consideraron estadísticamente significativos los contrastes de hipótesis en que el p-valor fue menor de 0,05.

4. RESULTADOS

Con los pacientes incluidos en el estudio y la aplicación de los métodos descritos en el diseño del mismo, obtuvimos los resultados que se reseñan a continuación.

4.1. Descripción de la muestra.

Se incluyeron 96 pacientes, 52 mujeres (53,6% de la muestra) y 44 varones (45,4%). La edad media en el momento de la inclusión en el estudio fue de $71,1 \pm 11,2$ años, con una edad media de inicio de los síntomas de $68,0 \pm 10,3$ años y una mediana de tiempo de evolución desde el inicio hasta la inclusión en el estudio de 3,8 [2,0-5,5] años (Figuras 4.1. y 4.2.).

De los 96 pacientes incluidos, se realizó una visita específica con anamnesis al paciente y a la familia, exploración neurológica y neuropsicológica básica a 88 pacientes (91,7%). En todos los casos se realizó ^{18}F FDG-PET, que en todos los casos menos en uno se realizó con menos de treinta días de demora tras la valoración clínica.

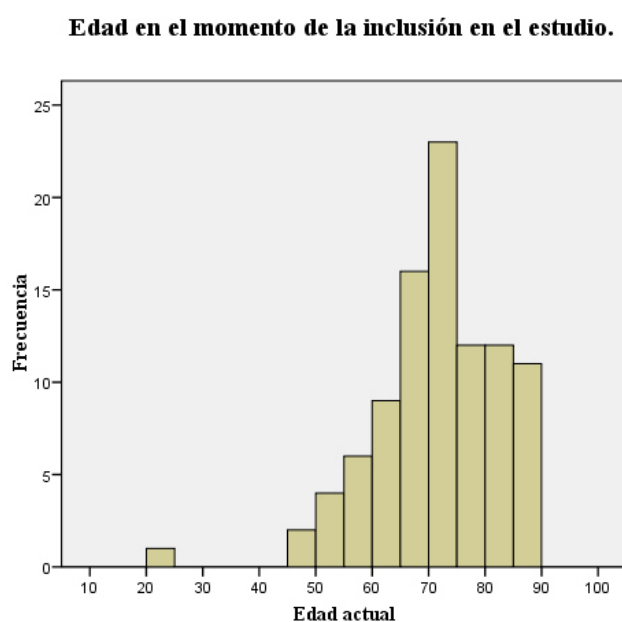


Figura 4. 1. Edad de los pacientes incluidos. Gráfico de frecuencias.

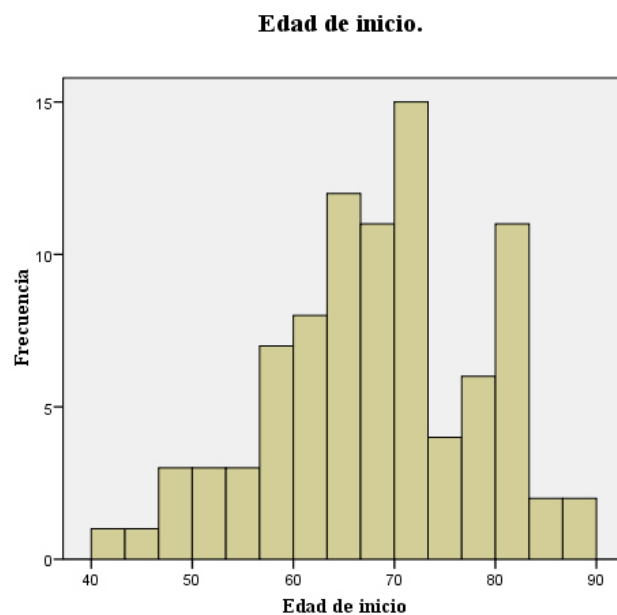


Figura 4. 2. Edad de inicio. Gráfico de frecuencias.

34 pacientes (35,1%) refirieron antecedentes familiares de demencia en al menos un familiar de primer o segundo grado, y 8 pacientes (8,3%) tenían antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica. 4 pacientes (4,2%) tuvieron antecedentes de dislexia en sus familiares, bien en ascendentes o en descendientes.

Respecto a otras comorbilidades, 43 pacientes (44,8%) tenían diagnóstico de hipertensión arterial, 13 (13,5%) de diabetes mellitus y 45 (46,9%) de dislipemia. 3 pacientes (3,1%) tenían antecedentes de haber padecido un ictus y 6 pacientes (6,3%) tenían antecedentes de alguna enfermedad psiquiátrica previa. Sólo 1 paciente (1,0%) se había realizado una vasectomía.

Dos de los pacientes (2,1%) eran analfabetos, 18 pacientes (18,8%) aprendieron a leer y escribir pero sin fluidez y el resto de casos aprendieron a leer y a escribir correctamente (79,0%). La mediana de escolaridad en años fue de 8 [6,0-16,0], como se representa en la figura 4.3. Todos los pacientes eran castellanohablantes, 7 de ellos eran bilingües y sólo 3 bilingües balanceados (1 gallego-castellano, 1 catalán-castellano y 1 alemán-castellano). 2 pacientes (2,1%) tenían antecedentes personales y 4 (4,2%) antecedentes familiares de dislexia.

Tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología (años).

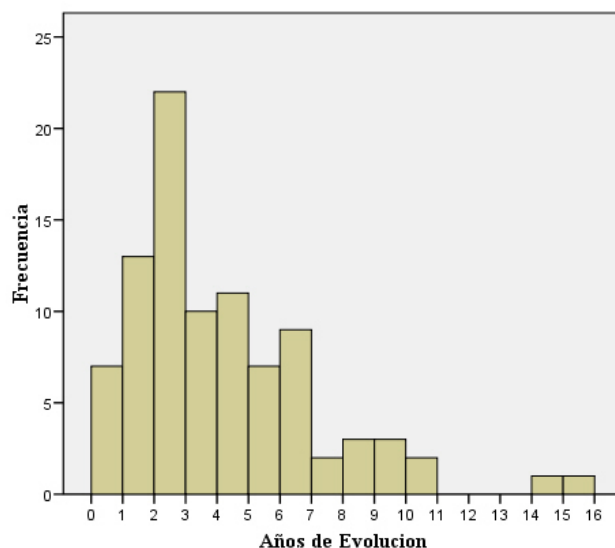


Figura 4. 3. Años de escolaridad. Gráfico de frecuencias.

Los síntomas de debut más frecuentes de los individuos de la muestra fueron la dificultad para encontrar palabras (29 casos, 30,2%) y pérdida de memoria (29 casos, 30,2%). Otros síntomas menos frecuentes fueron trastorno de conducta (10 casos, 10,4%), dificultades de pronunciación (2 casos, 2,1%), olvidos de palabras (2 casos, 2,1%), entre otros. En cuanto a síntomas presentes en el momento de la valoración, 53 casos (55,2%) presentaron pérdida de memoria, 23 (24,0%) alteraciones de conducta, 19 (19,8%) desinhibición, 22 (22,9%) ansiedad, 24 (25,0%) irritabilidad, 10 (10,4%) alucinaciones, 8 (8,3%) problemas de deglución, 19 (19,8%) dificultades para la marcha, 3 (3,1%) disautonomía, y 10 (10,5%) caídas, 6 de ellos de forma precoz en la evolución del cuadro clínico. 9 pacientes refirieron trastornos del sueño, 4 (4,2%) de ellos en forma de insomnio y 5 de ellos (5,2%) como trastorno de conducta del sueño REM.

Los 96 pacientes incluidos se clasificaron en 5 grupos que serán tratados en sucesivos capítulos: 32 pacientes con APP (apartado 4.2.), 19 con enfermedad de Alzheimer (apartado 4.3.5.), 6 con demencia frontotemporal variante conductual (apartado 4.3.4.) y 30 con otros diagnósticos, que incluye 3 pacientes con atrofia cortical posterior (apartado 4.3.1.) y 3 pacientes con alucinaciones auditivas (apartado 4.3.3.). Se incluyeron asimismo 9 controles sanos, que se describen a continuación. En el grupo de

pacientes con trastorno del lenguaje progresivo, fueron incluidos inicialmente 40 pacientes, de los cuales tras la valoración, 32 cumplieron criterios clínicos de APP. El resto de pacientes se consideraron como demencia tipo Alzheimer con predominio afásico (5), incluyéndose en el grupo de demencia tipo Alzheimer; los otros 3 pacientes fueron agrupados dentro del grupo de “otros diagnósticos” (1 degeneración corticobasal, 1 atrofia multisistema tipo cerebeloso y 1 afasia vascular). Los otros grupos pueden observarse en la figura 4.4. En la tabla 4.1. se muestran la edad, sexo y estadio clínico evaluado mediante la escala Clinical Dementia Rating (CDR) de cada grupo.

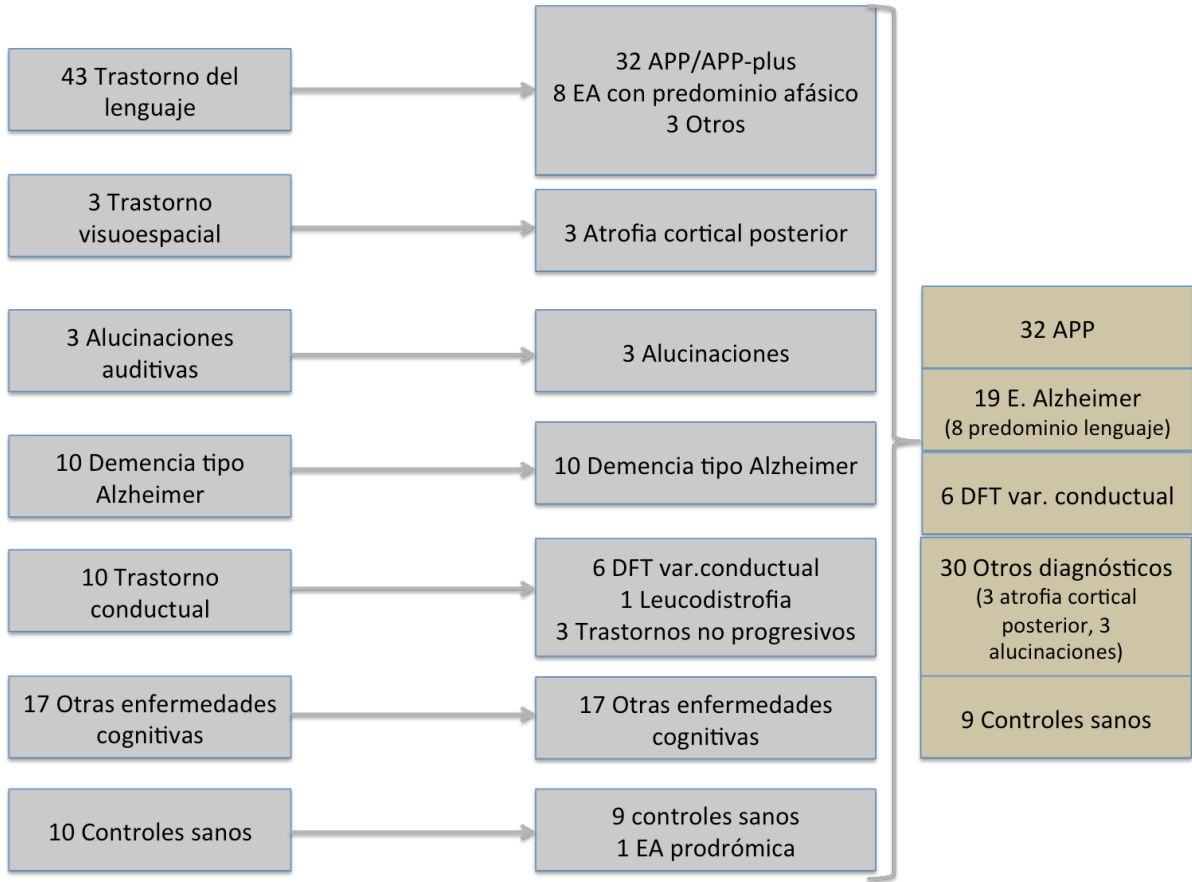


Figura 4. 4. Grupos formados a partir de los criterios de inclusión.

Tabla 4.1. Características principales de los grupos.

| | APP | EA | DFTvc | Otros | Controles sanos |
|----------------|------------|-----------|-----------|------------|-----------------|
| Sexo (varones) | 13 (40,6%) | 8 (42,1%) | 4 (66,7%) | 15 (50,0%) | 4 (44,4%) |
| Edad | 75,9±7,9 | 73,1±8,1 | 69,1±7,3 | 64,8±13,3 | 72,5±13,0 |
| CDR 0 | 3 (9,4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 8 (26,7%) | 9 (100%) |
| CDR 0,5 | 15 (46,9%) | 6 (31,6%) | 2 (33,3%) | 12 (40,0%) | 0 (0%) |
| CDR 1 | 8 (25,0%) | 8 (42,1%) | 4 (66,7%) | 3 (10,0%) | 0 (0%) |
| CDR 2 | 4 (12,5%) | 3 (15,8%) | 0 (0%) | 4 (13,3%) | 0 (0%) |
| CDR 3 | 2 (6,3%) | 2 (10,5%) | 0 (0%) | 3 (10,0%) | 0 (0%) |

En el grupo de controles sanos se incluyeron 9 casos. Dos pacientes (22,2%) tenían diagnóstico de hipertensión arterial, uno de diabetes mellitus y tres (33,3%) de dislipemia. Dos de los pacientes refirieron quejas de memoria que no habían progresado tras años de seguimiento. El resto de los pacientes no mostraron síntomas que pudieran hacer sospechar deterioro cognitivo o enfermedad neurológica. Ninguno tenía antecedentes familiares de demencia, dislexia ni enfermedad psiquiátrica. 7 sujetos eran diestros, y 1 tenía una lateralidad cruzada. En ninguno de ellos se encontraron alteraciones en la exploración neurológica. La puntuación en MMSE fue 27,5±2,9 y la de ACE fue 82,5±9,9. La puntuación en la escala FAQ fue 1,8±2,9 y en la IDDD total fue 1,8±2,8. Se realizó exploración neuropsicológica específica con la batería de tests incluidos en el proyecto Neuronorma, obteniendo rendimientos normales de acuerdo con la edad y la escolaridad.

4.2. Afasia progresiva primaria.

En este apartado se analiza el grupo de pacientes con afasia progresiva primaria, desde un punto de vista clínico en primer lugar y posteriormente incorporando los datos de neuroimagen funcional.

4.2.1. Características demográficas y variantes clínicas.

Se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico de afasia progresiva primaria según los criterios diagnósticos actuales. La edad media en el momento de la inclusión fue de 77,0±7,9 años, con una mediana de tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología de 3,2 [2,0-4,8] años. En 12 casos (37,5%) hubo antecedentes familiares

de demencia de cualquier tipo, uno de ellos como trastorno del lenguaje progresivo. En la tabla 4.2. se muestran las características demográficas de los pacientes.

Tabla 4.2. Características demográficas de los pacientes con afasia progresiva primaria (n=32)

| | |
|--|----------------|
| Sexo (varones) | 13 (40,6%) |
| Edad (años) | 75,9±7,9 |
| Edad de inicio (años) | 72,5±8,4 |
| Tiempo de evolución (años) | 3,2 [2,0-4,8] |
| Antecedentes familiares de demencia | 12 (37,5%) |
| Antecedentes familiares de afasia progresiva | 1 (3,1%) |
| Antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica | 2 (6,3%) |
| Hipertensión arterial | 17 (53,1%) |
| Diabetes mellitus | 2 (6,3%) |
| Dislipemia | 15 (46,9%) |
| Ictus | 0 (0%) |
| Dislexia | 0 (0%) |
| Dislexia en familiares | 4 (12,5%) |
| Vasectomía | 0 (0%) |
| Bilingüismo | 2 (6,3%) |
| Escolaridad (años) | 9,5 [7,0-15,5] |
| Lateralidad (diestra) | 26 (81,3%) |

Se observaron antecedentes de dislexia en familiares de primer grado en 4 pacientes (12,5%), porcentaje superior a los pacientes con demencia tipo Alzheimer (0 casos), el resto de grupos patológicos (0 casos) y controles sanos (0 casos) ($p=0,036$). Los 4 pacientes mencionados con dislexia y APP fueron clasificados clínicamente como APP-L en 3 casos y como APP-S en otro de los casos. Sin embargo, ningún paciente con APP tuvo antecedentes personales de dislexia, en contraposición a los pacientes con demencia tipo Alzheimer (1 caso, 5,3%), el resto de pacientes (1 caso, 3%) y los controles cognitivamente normales (0 casos) ($p=0,481$).

En todos los casos el trastorno del lenguaje fue el único síntoma o el predominante al menos durante las primeras etapas de evolución de la enfermedad. Sin embargo, algunos pacientes presentaron a lo largo de la evolución otros síntomas cognitivo-conductuales o neurológicos, que se reseñan en la tabla 4.3.

Tabla 4.3. Síntomas asociados en algún momento de la evolución

| | |
|-------------------------------------|------------|
| Pérdida de memoria | 12 (37,5%) |
| Trastorno de conducta | 3 (9,4%) |
| Desinhibición | 7 (21,9%) |
| Ansiedad | 7 (21,9%) |
| Irritabilidad | 4 (12,5) |
| Alucinaciones | 2 (6,3%) |
| Caídas | 3 (9,4%) |
| Trastorno de deglución | 3 (9,4%) |
| Alteración de la marcha | 7 (21,9%) |
| Disautonomía | 0 (0%) |
| Trastorno de conducta del sueño REM | 1 (3,1%) |

De acuerdo con los criterios diagnósticos clínicos actuales, los pacientes pudieron clasificarse en un subtipo clínico en 29 casos (90,6%), quedando 3 individuos que no cumplían criterios clínicos para ninguna de las variantes. 12 pacientes (37,5%) cumplieron criterios de APP agramatical, 3 (9,4%) de APP semántica y 14 (43,7%) de APP logopénica. Uno de los pacientes se consideró con alta probabilidad clínica de padecer una afasia logopénica, por lo que para los análisis se incluyó en este grupo.

En la tabla 4.4. se muestran las características demográficas de los pacientes con APP agrupados por variante clínica. Respecto a los síntomas de debut referidos por los pacientes o sus familiares, en los pacientes con APP-G fueron dificultad para encontrar o emitir palabras (10 casos; 83,3%), dificultad para la pronunciación (1 caso; 8,3%) o pérdida de memoria (1 caso; 8,3%); en los pacientes con APP-S fueron olvidos de palabras (2 casos; 66,7%) o dificultad para encontrar palabras (1 caso; 33,3%); en los pacientes con APP-L fueron la dificultad para encontrar palabras (13 casos; 86,7%) y la pérdida de memoria (2 casos; 13,3%).

Tabla 4.4. Características demográficas y antecedentes personales de cada forma clínica.

| | APP-G (n=12) | APP-S (n=3) | APP-L (n=15) | APP-I (n=2) |
|--|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| Sexo (varones) | 5 (41,7%) | 2 (66,7%) | 5 (33,3%) | 1 (50%) |
| Edad (años) | 75,5±10,1 | 69,3±4,1 | 77,3±5,6 | 77,0±12,7 |
| Edad de inicio (años) | 73,0±10,4 | 64,0±5,5 | 73,6±6,2 | 75,0±11,3 |
| Tiempo de evolución (años) | 2,7 | 5,6 | 3,8 | 1,7 |
| Antecedentes familiares de demencia | 5 (41,7%) | 1 (33,3%) | 6 (40,0%) | 0 (0%) |
| Antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica | 2 (18,2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Hipertensión arterial | 6 (50,0%) | 1 (33,3%) | 8 (53,3%) | 0 (0%) |
| Diabetes mellitus | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (13,3%) | 0 (0%) |
| Dislipemia | 6 (50,0%) | 0 (0%) | 9 (53,3%) | 1 (50,0%) |
| Ictus | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Dislexia | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Dislexia en familiares | 1 (8,3%) | 1 (33,3%) | 2 (13,3%) | 0 (0%) |
| Vasectomía | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Bilingüismo | 1 (8,3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (50,0%) |
| Escolaridad (años) | 10,3 | 11,6 | 8,9 | 13,5 |
| Lateralidad (diestra) | 11 (91,7%) | 2 (66,7%) | 11 (73,3%) | 2 (100%) |

En la tabla 4.5. se muestran otros síntomas asociados en algún momento de la evolución a cada una de las variantes de APP.

Tabla 4.5. Síntomas referidos en cada forma clínica.

| | APP-G (n=12) | APP-S (n=3) | APP-L (n=15) | APP-I (n=2) | p-valor |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|---------|
| Pérdida de memoria | 1 (8,3%) | 0 (0%) | 11 (73,3%) | 0 (0%) | <0,0001 |
| Trastorno de conducta | 1 (8,3%) | 2 (66,7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0,027 |
| Desinhibición | 3 (25,0%) | 3 (100%) | 1 (6,7%) | 0 (0%) | 0,005 |
| Ansiedad | 2 (16,7%) | 0 (0%) | 5 (33,3%) | 0 (0%) | - |
| Irritabilidad | 1 (8,3%) | 2 (66,7%) | 1 (6,7%) | 0 (0%) | 0,109 |
| Alucinaciones | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6,7%) | 0 (0%) | - |
| Caídas | 2 (16,7%) | 0 (0%) | 1 (6,7%) | 0 (0%) | - |
| Trastorno de deglución | 2 (16,7%) | 0 (0%) | 1 (6,7%) | 0 (0%) | - |
| Alteración de la marcha | 4 (33,3%) | 0 (0%) | 3 (20,0%) | 0 (0%) | - |
| Disautonomía | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Trastorno de conducta del sueño REM | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6,7%) | 0 (0%) | - |

4.2.2. Exploración neurológica.

En el total de la muestra de pacientes con APP, se encontró al menos un reflejo primitivo en 16 (53,3%) de los pacientes. No se exploraron los reflejos en 2 pacientes. En 12 (40,0%) pacientes se hallaron dos o más reflejos primitivos. El reflejo palmomentoniano se halló en 12 casos (40%), el reflejo de prensión o grasping en 4 casos (13,3%), el reflejo de hociqueo en 8 casos (26,7%) y el reflejo glabellar en 11 casos (36,7%). El reflejo palmomentoniano fue unilateral izquierdo en 3 casos, unilateral derecho en 1 caso y bilateral en 8 casos. El reflejo de prensión fue unilateral derecho en uno de los casos y bilateral en los otros 3 casos.

Se encontró apraxia orofacial según el criterio previamente establecido en 2 pacientes (6,9%) y apraxia del habla con predominio sobre la afasia en un caso. Se observan signos de parkinsonismo en 6 casos (19,4%) y de motoneurona en 2 (6,25%). Se encontró alguna alteración oculomotora en 3 casos (10%).

Considerando los datos de la exploración neurológica según cada tipo de APP, se observa que los diferentes reflejos primitivos aparecieron en cualquier tipo de APP. Sin embargo, la presencia de apraxia orofacial, de alteraciones oculomotoras y de signos de enfermedad de motoneurona sólo se detectaron en los pacientes con APP-G. En la tabla 4.6. se muestran los hallazgos exploratorios según cada una de las variantes.

Respecto a la frecuencia de reflejos primitivos en el grupo de APP y APP plus, se hallaron en 6 (37,5%) casos con APP y 10 (71,4%) casos con APP plus ($p=0,06$). Todos los casos en que se detectó grasping correspondieron a APP-plus (4/14; 28,5%; $p=0,009$). Se halló el reflejo palmomentoniano en 5 (31%) de los pacientes con APP y en 7 (50%) de los pacientes con APP plus, siendo bilateral en el 57,1% de los casos en que fue positivo en el grupo de APP plus y en el 40% de los casos en que fue positivo en el grupo de APP sin plus. El reflejo de hociqueo se obtuvo en 4 casos en cada grupo ($p=0,431$) y el reflejo glabellar en 5 (31,3%) casos en el grupo APP y 6 (42,9%) en el grupo APP plus ($p=0,326$).

Tabla 4.6. Hallazgos de la exploración neurológica en cada forma clínica.

| | APP-G (n=11) | APP-S (n=3) | APP-L (n=15) | APP-I (n=2) | p- valor |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-------------|
| Reflejos primitivos (1 o más) | 6 (54,5%) | 2 (66,7%) | 7 (46,6%) | 1 (50,0%) | - |
| Reflejos primitivos (2 o más) | 4 (36,4%) | 2 (66,7%) | 5 (33,3%) | 1 (50,0%) | - |
| Reflejo palmomentoniano | 5 (45,5%) | 2 (66,7%) | 5 (33,3%) | 0 (0%) | - |
| Reflejo de prensión | 2 (18,2%) | 1 (33,3%) | 1 (7,1%) | 0 (0%) | - |
| Reflejo de hociqueo | 2 (18,2%) | 1 (33,3%) | 4 (26,6%) | 1 (50,0%) | - |
| Reflejo glabellar inagotable | 5 (45,5%) | 1 (33,3%) | 4 (26,6%) | 1 (50,0%) | - |
| Apraxia orofacial | 2 (18,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0,051 |
| Parkinsonismo | 4 (36,4%) | 0 (0%) | 2 (13,3%) | 0 (0%) | - |
| Signos de enfermedad de motoneurona | 2 (18,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0,051 |
| Alteración oculomotora | 3 (27,2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0,020 |

4.2.3. Minimental State Examination (MMSE) y Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE).

Se administraron los tests MMSE y ACE a 29 de los 32 pacientes, excluyéndose tres pacientes en que no se administraron los tests. Los 3 pacientes en que no se administraron los tests pertenecían al subtipo de APP-G; 2 de ellos se incluyeron dentro del grupo de APP plus. La puntuación media de MMSE fue de $18,8 \pm 7,7$. La puntuación media de ACE fue $46,7 \pm 21,9$. Respecto a las puntuaciones de los diferentes apartados del test ACE fueron los siguientes: orientación 9,0 [4,0-10], atención-concentración 4,0 [3,0-7,0], memoria 9,0 [4,0-21,0], lenguaje 17 [14,5-23,0], visuoespacial 2,0 [0,0-3,5]. La mediana de la puntuación obtenida del cálculo del cociente VLOM fue 2,3 [1,9-4,0].

En la tabla 4.7. se presentan los resultados teniendo en cuenta los diferentes subtipos de APP, destacando con sombreado las puntuaciones de los tests y los apartados principales del test ACE. Se compararon los resultados de los tests y subtests del grupo de APP-G y APP-L, excluyéndose el grupo de pacientes con APP-S debido al pequeño

tamaño muestral de este grupo. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Se realizó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, considerándose por tanto como estadísticamente significativos aquellos resultados con $p < 0,0018$ ($0,05/\text{número de comparaciones}$, 27) (Tabla 4.8.)

Tabla 4.7A. Resultados obtenidos en MMSE y ACE . Variantes clínicas de APP.

| | APP | APP-G | APP-S | APP-L |
|---|---------------|-----------------|---------------|---------------|
| MMSE (n/30) | 18,8±7,7 | 23±5,4 | 21,6±8,5 | 14±6,9 |
| ACE (n/100) | 46,7±21,9 | 57,5±19,4 | 43,3±18,4 | 36±17,3 |
| Orientación (n/10) | 9 [4-10] | 9 [7-10] | 10 [4-10] | 5 [2-9] |
| Atención-concentración (n/8) | 4 [3-7] | 6 [3,5-7,5] | 8 [3-8] | 3 [2-6] |
| Restar de 7 en 7 (n/5) | 1 [0-3] | 1 [0-3,0] | 5 [0-5] | 0 [0-1] |
| Deletreo inverso (n/5) | 1 [0-4] | 3 [0,5-4,5] | 2,5 [0-5] | 0 [0-3] |
| Memoria (n/35) | 9 [4-21] | 18,0 [5,5-25,5] | 12 [0-17] | 6 [3-10] |
| Memoria de 3 palabras (n/3) | 2 [0-2,5] | 3 [2-3] | 0 [0-2] | 1 [0-2] |
| Memoria de texto – retención (n/21) | 7 [1,5-13] | 13 [2,5-16,5] | 10 [0-14] | 4 [1-9] |
| Memoria de texto diferida (n/7) | 0 [0-2,5] | 2 [0-5,7] | 0 [0-1] | 0 [0-0] |
| Memoria retrógrada (n/4) | 1 [0-2,] | 2 [0-2,5] | 0 [0-2] | 0 [0-1] |
| Fluencia formal (“P”) | 2 [1-5] | 1 [0-2] | 3 [2-4] | 3 [2-5] |
| Fluencia categorial (“animales”) | 4 [1-8] | 5 [0-8] | 2 [1-8] | 4 [2-8] |
| Fluencia ajustada (n/14) | 2,5 [2-3] | 2 [0-3] | 3 [2-3] | 2 [2-3] |
| Lenguaje (n/28) | 17 [14,5-23] | 22 [19-25,5] | 15 [14-16] | 15 [11-19] |
| Nominación (n/12) | 6 [2-9,2] | 8 [5,7-12] | 2 [2-2] | 4 [2-7] |
| Comprensión de orden única (n/2) | 2 [2-2] | 2 [2-2] | 2 [0-2] | 2 [2-2] |
| Comprensión escrita (n/1) | 1 [0-1] | 1 [0,75-1,0] | 1 [1-1] | 1 [0-1] |
| Comprensión de 3 órdenes (n/3) | 3 [2-3] | 3 [2-3,0] | 3 [2-3] | 2 [2-3] |
| Comprensión de secuencia compleja (n/2) | 2 [1-2] | 2 [1-2] | 1 [0-2] | 2 [1-2] |
| Repetición de palabras (n/3) | 3 [3-3] | 3 [3-3] | 3 [3-3] | 3 [3-3] |
| Repetición de frases (n/2) | 0 [0-1] | 0 [0-1,2] | 1 [0-2] | 0 [0-1] |
| Visuoespacial (n/5) | 2 [0-3,5] | 2 [0-3,5] | 1 [0-5] | 2 [0-3] |
| Copia de pentágonos (%correcto) | 13 (40,6%) | 4 (33,3%) | 2 (66,7%) | 4 (26,7%) |
| Copia de cubo (% correcto) | 9 (28,1%) | 2 (16,7%) | 1 (33,3%) | 4 (26,7%) |
| Reloj (evocación) | 1 [0-3] | 0 [0-3] | 2 [0-3] | 1 [0-2] |
| VLOM | 2,4 [1,9-4,0] | 2 [1,8-2,8] | 1,7 [1,7-4,2] | 2,9 [2,2-4,5] |

Tabla 4.7B. Resultados obtenidos en MMSE y ACE. Grupos APP y APP plus.

| | APP (sin <i>plus</i>) | APP plus |
|---|------------------------|---------------|
| MMSE (n/30) | 21,1±6,8 | 15,5±8,1 |
| ACE (n/100) | 52,2±22,6 | 39,0±19 |
| Orientación (n/10) | 9 [6,5-10] | 5 [2,5-9] |
| Atención-concentración (n/8) | 6 [3-7,5] | 3 [2,2-6,7] |
| Restar de 7 en 7 (n/5) | 1 [0-3,5] | 0 [0-2,7] |
| Deletreo inverso (n/5) | 2,5 [0-4,7] | 0 [0-3,7] |
| Memoria (n/35) | 9 [4,5-25] | 8 [3,2-15,7] |
| Memoria de 3 palabras (n/3) | 2 [1-3] | 0,5 [0-2] |
| Memoria de texto – retención (n/21) | 9 [2-13,5] | 6 [1,2-11,7] |
| Memoria de texto diferida (n/7) | 0,5 [0-6,5] | 0 [0-0,7] |
| Memoria retrógrada (n/4) | 1 [0-2] | 0 [0-2] |
| Fluencia formal (“P”) | 3 [1,7-5,5] | 2 [0-3,2] |
| Fluencia categorial (“animales”) | 7,5 [2-8] | 2,5 [0-4,5] |
| Fluencia ajustada (n/14) | 3 [2-5] | 2 [1,5-3] |
| Lenguaje (n/28) | 19 [15-25,5] | 15,5 [13-21] |
| Nominación (n/12) | 7 [2-10,5] | 5 [2-7] |
| Comprensión de orden única (n/2) | 2 [2-2] | 2 [2-2] |
| Comprensión escrita (n/1) | 1 [1-1] | 1 [0-1] |
| Comprensión de 3 órdenes (n/3) | 3 [2-3] | 3 [1-3] |
| Comprensión de secuencia compleja (n/2) | 2 [1-2] | 1 [0,5-2] |
| Repetición de palabras (n/3) | 3 [3-3] | 3 [3-3] |
| Repetición de frases (n/2) | 1 [0-1,5] | 0 [0-1] |
| Visuoespacial (n/5) | 3 [0-4] | 0,5 [0-3] |
| Copia de pentágonos (%correcto) | 7 (38,9%) | 6 (42,9%) |
| Copia de cubo (% correcto) | 6 (33,3%) | 3 (23,4%) |
| Reloj (evocación) | 2 [0-3] | 0 [0-2] |
| VLOM | 2,3 [1,9-2,5] | 3,4 [1,9-4,2] |

Tabla 4.8. Comparación de las puntuaciones en los diferentes tests y subtests entre los grupos APP-G y APP-L (izquierda), y APP y APP plus (derecha). Prueba U de Mann-Withney.

| | APP-G y APP-L | | APP y APP plus | |
|-----------------------------------|-----------------------|---------|-----------------------|---------|
| | U de Mann- Withney | p-valor | U de Mann- Withney | p-valor |
| MMSE | 24,5 | 0,010 | 59,0 | 0,057 |
| ACE | 29,0 | 0,022 | 65,5 | 0,106 |
| Orientación | 30,5 | 0,025 | 57,5 | 0,044 |
| Atención-concentración | 30,5 | 0,024 | 76,0 | 0,239 |
| Restar de 7 en 7 | 46,0 | 0,160 | 85,5 | 0,436 |
| Deletreo inverso | 37,0 | 0,051 | 76,5 | 0,337 |
| Memoria | 35,5 | 0,056 | 80,5 | 0,340 |
| Memoria de 3 palabras | 24,0 | 0,007 | 69,5 | 0,134 |
| Memoria de texto (retención) | 40,5 | 0,106 | 87,5 | 0,519 |
| Memoria de texto diferida | 32,0 | 0,033 | 67,5 | 0,132 |
| Memoria retrógrada | 37,5 | 0,052 | 89,5 | 0,550 |
| Fluencia formal ("P") | 50,0 | 0,052 | 78,5 | 0,071 |
| Fluencia categorial ("animales") | 50,0 | 0,046 | 65,0 | 0,020 |
| Fluencia ajustada | 69,5 | 0,299 | 69,0 | 0,030 |
| Lenguaje | 23,5 | 0,009 | 71,5 | 0,180 |
| Nominación | 34,0 | 0,022 | 89,0 | 0,365 |
| Comprensión de orden única | 65,0 | 0,238 | 99,5 | 0,376 |
| Comprensión escrita | 60,0 | 0,303 | 72,5 | 0,038 |
| Comprensión de 3 órdenes | 54,5 | 0,391 | 87,5 | 0,527 |
| Comprensión de secuencia compleja | 72,5 | 0,879 | 81,5 | 0,180 |
| Repetición de palabras | 70,0 | 0,602 | 104,0 | 0,382 |
| Repetición de frases | 67,0 | 0,683 | 87,0 | 0,271 |
| Visuoespacial | 66,5 | 0,950 | 75,5 | 0,245 |
| Copia de pentágonos (%correcto) | 75,0 | 1,0 | 105,0 | 0,789 |
| Copia de cubo (% correcto) | 70,0 | 0,708 | 97,0 | 0,477 |
| Reloj (evocación) | 66,5 | 0,949 | 73,5 | 0,179 |
| VLOM | 26,0 | 0,041 | 65,5 | 0,272 |

Se estimó asimismo la curva COR para comprobar la capacidad discriminatoria del cociente VLOM para el diagnóstico de la APP logopénica, en contraposición al resto de APP (Fig. 4.5.). Se halló un área bajo la curva de 0,766 (intervalo de confianza al 95% de 0,587-0,946), con un error estándar de 0,092 y una significación de $p=0,019$. En la tabla 4.9. se expresan la sensibilidad y especificidad de cada punto de corte. En ella se observa que conforme aumenta el cociente VLOM, disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad para el diagnóstico de APP-L.

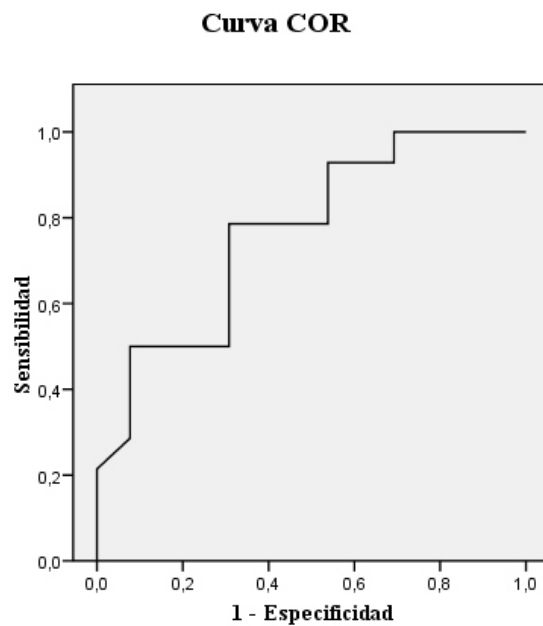


Figura 4. 5. Curva COR. Discriminación entre APP-L y el resto de tipos de APP con el cociente VLOM

Tabla 4.9. Puntos de corte del cociente VLOM para la discriminación entre APP-L y el resto de APP.

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 1,88 | 1 | 0,308 |
| 1,90 | 0,929 | 0,308 |
| 1,92 | 0,929 | 0,385 |
| 1,96 | 0,929 | 0,462 |
| 2,03 | 0,857 | 0,462 |
| 2,09 | 0,786 | 0,462 |
| 2,14 | 0,786 | 0,538 |
| 2,23 | 0,786 | 0,615 |
| 2,31 | 0,786 | 0,692 |
| 2,36 | 0,714 | 0,692 |
| 2,41 | 0,643 | 0,692 |
| 2,44 | 0,571 | 0,692 |
| 2,53 | 0,500 | 0,692 |
| 2,76 | 0,500 | 0,769 |
| 3,02 | 0,500 | 0,846 |
| 3,28 | 0,500 | 0,923 |
| 3,71 | 0,429 | 0,923 |
| 4,12 | 0,286 | 0,923 |
| 4,87 | 0,214 | 1 |

Se observa como el aumento en el cociente VLOM supone una mayor especificidad para el diagnóstico de APP-L.

Por otra parte, se hallaron también las puntuaciones en los tests mencionados del grupo de pacientes con afectación exclusiva o predominante del lenguaje (APP) y del grupo de

pacientes con un segundo síntoma o déficit (APP plus) (Tabla 4.7.B). Se realizaron las comparaciones entre ambos grupos siguiendo la misma metodología que en la comparación entre los tipos de APP, y se estimó la curva COR para evaluar la capacidad discriminatoria de los tests MMSE y ACE entre los diagnósticos de APP y APP plus (Fig. 4.6). Para el tests MMSE el área bajo la curva fue de 0,289 (0,091-0,488, intervalo de confianza al 95%), el error estándar 0,101 y el p-valor 0,057. En el caso del test ACE, el área bajo la curva fue 0,321 (0,123-0,519, intervalo de confianza al 95%), error estándar 0,101 y p-valor 0,106. En ambos casos no se puede rechazar la hipótesis nula con un nivel de significación de 0,05, por lo que MMSE y ACE no alcanzan la significación estadística como métodos para discriminar entre APP y APP plus.

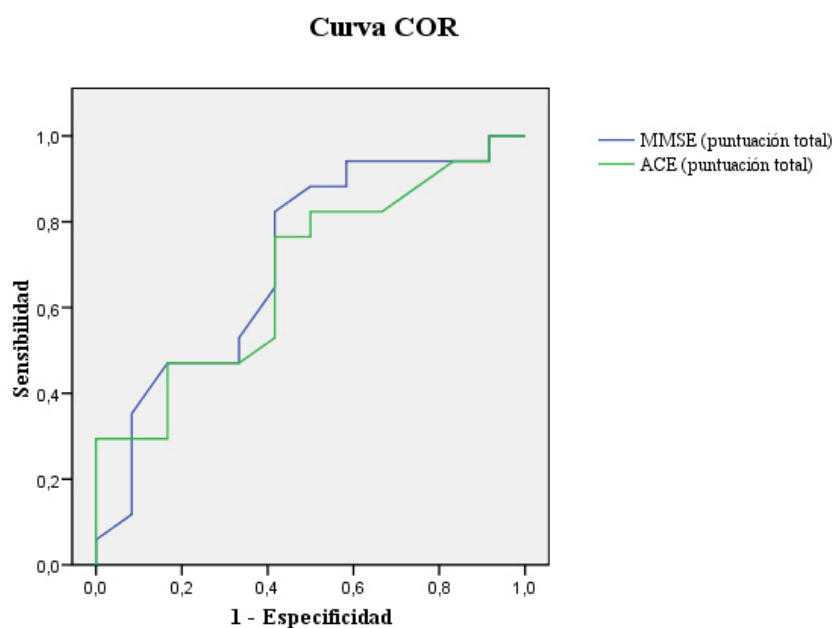


Figura 4. 6. Curva COR. Discriminación entre APP y APP plus mediante MMSE y ACE.

4.2.4. Evaluación funcional de las actividades de la vida diaria: escalas Functional Activities Questionnaire (FAQ) e Interview for Deterioration in Daily living activities in Dementia (IDDD).

En el grupo de APP, incluyendo las formas *plus*, la puntuación mediana en la escala funcional FAQ fue 9,0 [3,0-24,0]. En la escala IDDD, la puntuación mediana fue 1,06 [1,0-1,3] en el apartado de actividades básicas, 1,7 [1,5-2,11] en el apartado de actividades complejas y 1,4 [1,2-1,7] en el total de la escala. Utilizando la prueba de la mediana, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones medias entre los diferentes tipos clínicos de APP, tanto en la escala FAQ como en las diferentes partes de la escala IDDD (actividades básicas, actividades complejas y global). Así, en la escala FAQ la mediana fue 9,0 [1,0-25,0] en el grupo APP-G; 16,0 [5,0-29,0] en APP-S; y 12 [5-24] en el grupo APP-L ($p=0,632$). En la escala IDDD, la puntuación total fue 1,3 [1,2-2,1] en APP-G; 1,6 [1,3-2,0] en APP-S; y 1,4 [1,3-1,7] en APP-L ($p=0,553$). En el apartado de actividades básicas de la escala IDDD, las puntuaciones fueron 1,0 [1,0-2,1] en APP-G; 1,1 [1,0-1,4] en APP-S; y 1,1 [1,0-1,25] en APP-L ($p=0,986$). En el apartado de actividades complejas, las puntuaciones fueron 1,7 [1,4-2,1] en APP-G, 2,1 [1,7-2,5] en APP-S; y 1,9 [1,7-2,1] en APP-L ($p=0,204$). Se obtuvieron los coeficientes de correlación de Spearman entre las diferentes escalas, siendo correlaciones positivas altas entre FAQ y las diferentes puntuaciones IDDD, así como entre las puntuaciones IDDD personal-compleja e IDDD personal-total. La correlación fue positiva muy alta en el caso de la puntuación IDDD compleja e IDDD total (Tabla 4.10).

Tabla 4.10. Correlación entre las diferentes escalas de actividad funcional en la APP. Se muestra el coeficiente de correlación (r) de Spearman (significación bilateral).

| | FAQ | IDDD personal | IDDD complejas | IDDD total |
|----------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| FAQ | - | 0,689 (<0,0001) | 0,715 (<0,0001) | 0,742 ($p<0,0001$) |
| IDDD personal | 0,689 (<0,0001) | - | 0,697 ($p<0,0001$) | 0,825 ($p<0,0001$) |
| IDDD complejas | 0,715 (<0,0001) | 0,697 ($p<0,0001$) | - | 0,966 ($p<0,0001$) |
| IDDD total | 0,742($p<0,0001$) | 0,825 ($p<0,0001$) | 0,966 ($p<0,0001$) | - |

Se observa una correlación positiva, generalmente alta, entre las diferentes escalas.

Se estimaron asimismo las correlaciones entre las diferentes escalas y los años de evolución, observándose una correlación positiva baja de los años de evolución con la puntuación IDDD personal ($r=0,191$; $p=0,304$), y positiva moderada con la puntuación IDDD compleja ($r=0,496$; $p=0,005$), IDDD total ($r=0,443$; $p=0,012$) y FAQ ($r=0,487$; $p=0,005$).

En la APP-G la correlación de las diferentes escalas con el tiempo de evolución de los síntomas fue positiva moderada en el caso de la IDDD compleja ($r=0,609$; $p=0,047$), y positiva alta en el caso de IDDD básica ($r=0,871$; $p<0,0001$), IDDD total ($r=0,704$; $p=0,016$) y FAQ ($r=0,764$; $p=0,006$). En cambio, en la APP-L la correlación fue baja o muy baja y no alcanzó la significación estadística. Así, la correlación con el tiempo de evolución de la IDDD básica fue $-0,39$ ($p=0,150$), con la IDDD compleja fue $0,272$ ($p=0,326$), con la IDDD total fue $0,048$ ($p=0,865$) y con la FAQ fue $0,217$ ($p=0,437$). En las figuras 4.7. y 4.8. se representan los valores de las escalas FAQ e IDDD (puntuación total) según el tiempo de evolución clínica de cada paciente.

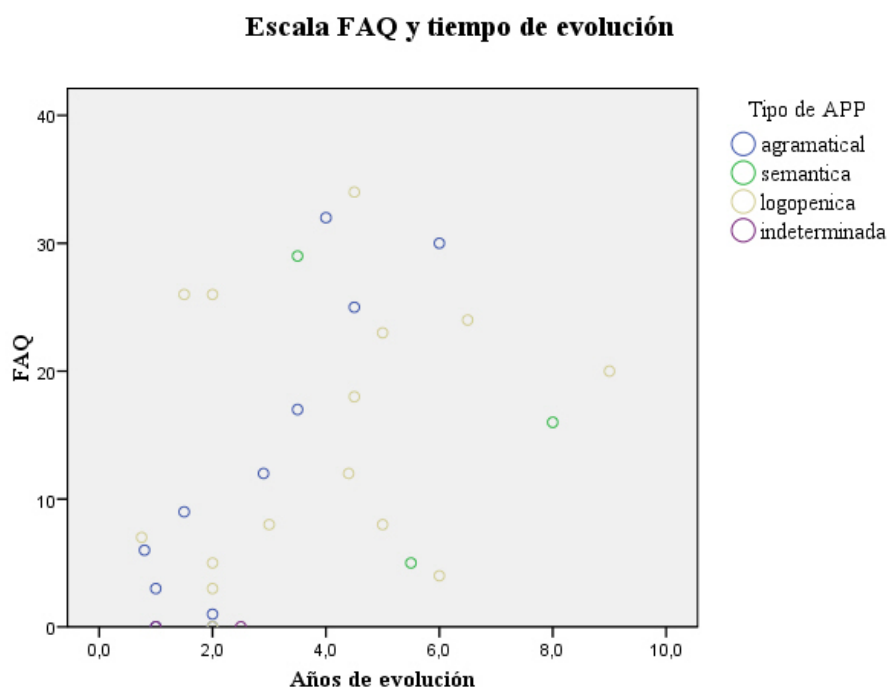


Figura 4. 7. Puntuación en la escala FAQ según el tiempo de evolución.

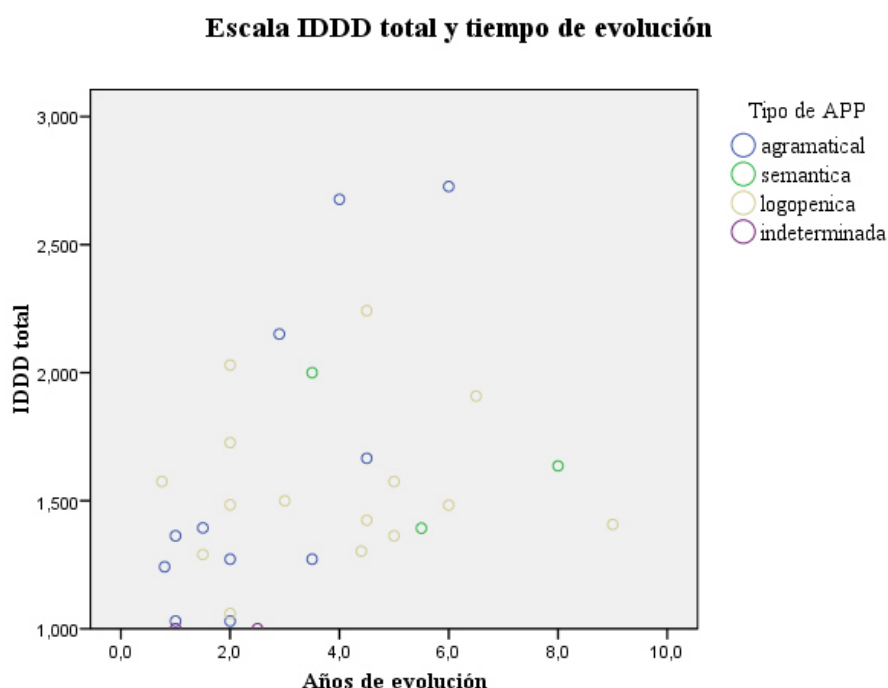


Figura 4. 8. Puntuación en la escala IDDD según el tiempo de evolución.

Se compararon asimismo las puntuaciones obtenidas entre los grupos de APP y APP plus. En el grupo de APP (no *plus*) la puntuación en la escala IDDD básica fue 1,0 (1,0-1,09); en la escala IDDD compleja fue 1,7 (1,3-1,9); en la escala IDDD total fue 1,3 (1,1-1,4); y en la escala FAQ fue 5,0 (0,5-8,5). En el grupo de APP plus, la mediana de la puntuación obtenida en la IDDD básica fue 1,1 (1,0-1,7); en la IDDD compleja fue 2,1 (1,6-2,6); en la IDDD total fue 1,6 (1,3-2,1); y en la FAQ fue 23,5 (15,0-27,0) (Tabla 4.11.).

Tabla 4.11. Puntuaciones en las escalas IDDD y FAQ en la APP y APP plus. Prueba de la mediana.

| | IDDD básica | | IDDD compleja | | IDDD total | | FAQ | |
|-------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|
| | APP | APP plus | APP | APP plus | APP | APP plus | APP | APP plus |
| Mediana (Q1-Q3) | 1,0 (1,0-1,09) | 1,1 (1,0-1,7) | 1,7 (1,3-1,9) | 2,1 (1,6-2,6) | 1,3 (1,1-1,4) | 1,6 (1,3-2,1) | 5,0 (0,5-8,5) | 23,5 (15,0-27,0) |
| Prueba de la mediana (Chi-cuadrado) | 9,314 | | 1,480 | | 2,584 | | 14,243 | |
| p-valor | 0,002 | | 0,224 | | 0,108 | | <0,0001 | |

Las diferencias son estadísticamente significativas para la escala IDDD (apartado actividades básicas) y la escala FAQ.

Se estimaron las curvas ROC de cada una de las escalas para la discriminación entre APP y APP plus, como se muestran en la Figura 4.9. Asimismo, en la tabla 4.12. se muestran el área bajo la curva, el error estándar y el intervalo de confianza al 95% de las curvas ROC. En la tabla 4.13., 4.14., 4.15. y 4.16. se pueden observar los valores de sensibilidad y especificidad para cada punto de corte de las escalas para la mencionada distinción entre APP y APP plus.

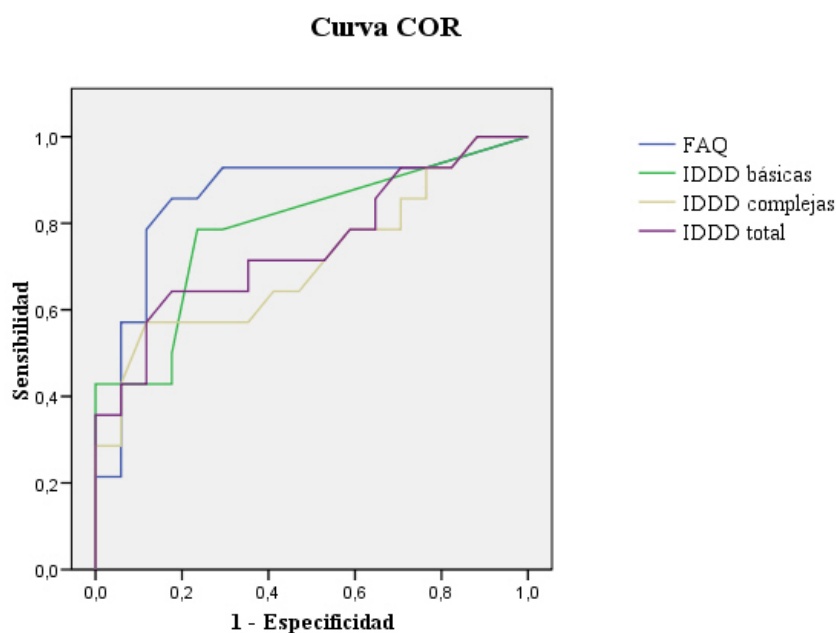


Figura 4. 9. Curvas COR. Discriminación entre APP y APP plus mediante FAQ e IDDD.

Tabla 4.12. Área bajo la curva, error estándar e intervalo de confianza al 95% de las curvas ROC para la discriminación entre APP y APP plus.

| | ABC | Error estándar | p-valor | Intervalo de confianza al 95% |
|----------------|-------|----------------|---------|-------------------------------|
| IDDD básicas | 0,790 | 0,085 | 0,006 | 0,623-0,957 |
| IDDD complejas | 0,710 | 0,097 | 0,047 | 0,519-0,901 |
| IDDD total | 0,748 | 0,092 | 0,019 | 0,568-0,928 |
| FAQ | 0,861 | 0,075 | 0,001 | 0,715-1,000 |

Las tres escalas discriminan entre APP y APP plus. Los puntos de corte se muestran en las tablas siguientes 4.13, 4.14, 4.15 y 4.16.

Tabla 4.13. Puntos de corte de la escala FAQ para la discriminación entre APP y APP plus.

Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 0,5 | 0,929 | 0,235 |
| 2,0 | 0,929 | 0,294 |
| 3,5 | 0,929 | 0,412 |
| 4,5 | 0,929 | 0,471 |
| 5,5 | 0,929 | 0,588 |
| 6,5 | 0,929 | 0,647 |
| 7,5 | 0,929 | 0,706 |
| 8,5 | 0,857 | 0,765 |
| 10,5 | 0,857 | 0,824 |
| 14,0 | 0,786 | 0,882 |
| 16,5 | 0,714 | 0,882 |
| 17,5 | 0,643 | 0,882 |
| 19,0 | 0,571 | 0,882 |
| 21,5 | 0,571 | 0,941 |
| 23,5 | 0,500 | 0,941 |

Tabla 4.14. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades básicas) para la discriminación entre APP y APP plus.

Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 1,031 | 0,786 | 0,706 |
| 1,093 | 0,786 | 0,765 |
| 1,156 | 0,500 | 0,824 |

Tabla 4.15. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades complejas) para la discriminación entre APP y APP plus.

Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 1,029 | 1,000 | 0,118 |
| 1,117 | 0,929 | 0,176 |
| 1,293 | 0,929 | 0,235 |
| 1,440 | 0,857 | 0,235 |
| 1,507 | 0,857 | 0,294 |
| 1,566 | 0,786 | 0,294 |
| 1,590 | 0,786 | 0,353 |
| 1,648 | 0,786 | 0,412 |
| 1,725 | 0,643 | 0,529 |
| 1,755 | 0,643 | 0,588 |
| 1,840 | 0,571 | 0,647 |
| 1,926 | 0,571 | 0,706 |
| 1,968 | 0,571 | 0,765 |
| 2,058 | 0,571 | 0,882 |

Tabla 4.16. Puntos de corte de la escala IDDD (puntuación total) para la discriminación entre APP y APP plus.

Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 1,015 | 1,000 | 0,118 |
| 1,045 | 0,929 | 0,176 |
| 1,151 | 0,929 | 0,235 |
| 1,257 | 0,929 | 0,294 |
| 1,281 | 0,857 | 0,353 |
| 1,296 | 0,786 | 0,353 |
| 1,333 | 0,786 | 0,412 |
| 1,378 | 0,714 | 0,471 |
| 1,393 | 0,714 | 0,529 |
| 1,400 | 0,714 | 0,588 |
| 1,415 | 0,714 | 0,647 |
| 1,453 | 0,643 | 0,647 |
| 1,483 | 0,643 | 0,706 |
| 1,492 | 0,643 | 0,765 |
| 1,537 | 0,643 | 0,824 |
| 1,605 | 0,571 | 0,882 |
| 1,651 | 0,500 | 0,882 |

Se estimaron asimismo las curvas ROC para la discriminación entre APP-G y APP-G plus (Fig.4.10, Tabla 4.17), así como entre APP-L y APP-L plus (Fig.4.11., Tabla 4.18.). Asimismo, se muestran la sensibilidad y especificidad para los diferentes puntos de corte en el grupo de APP-G (Tablas 4.19., 4.20., 4.21. y 4.22.) y APP-L (Tablas 4.23., 4.24., 4.25. y 4.26.).

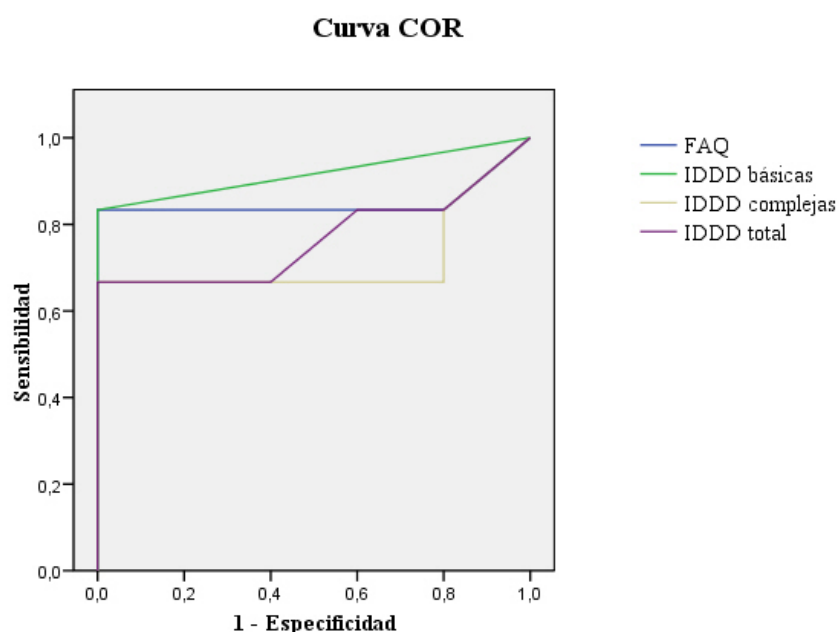


Figura 4. 10. Curvas COR. Discriminación entre APP-G y APP-G plus con FAQ e IDDD.

Tabla 4.17. Área bajo la curva (ABC), error estándar e intervalo de confianza al 95% de las curvas ROC para la discriminación entre APP-G y APP-G plus.

| | ABC | Error estándar | p-valor | Intervalo de confianza al 95% |
|----------------|-------|----------------|---------|-------------------------------|
| IDDD básicas | 0,917 | 0,097 | 0,022 | 0,727-1,000 |
| IDDD complejas | 0,717 | 0,174 | 0,235 | 0,377-1,000 |
| IDDD total | 0,717 | 0,155 | 0,144 | 0,462-1,000 |
| FAQ | 0,850 | 0,140 | 0,055 | 0,576-1,000 |

La escala IDDD básica discrimina de forma estadísticamente significativa entre APP-G y APP-G plus. La escala FAQ presenta una tendencia hacia la significación estadística ($p=0,055$).

Tabla 4.18. Área bajo la curva (ABC), error estándar e intervalo de confianza al 95% de las curvas ROC para la discriminación entre APP-L y APP-L plus.

| | ABC | Error estándar | p-valor | Intervalo de confianza al 95% |
|----------------|-------|----------------|---------|-------------------------------|
| IDDD básicas | 0,661 | 0,147 | 0,298 | 0,373-0,948 |
| IDDD complejas | 0,670 | 0,155 | 0,272 | 0,366-0,973 |
| IDDD total | 0,652 | 0,154 | 0,325 | 0,350-0,954 |
| FAQ | 0,938 | 0,060 | 0,005 | 0,819-1,000 |

La escala FAQ discrimina de forma estadísticamente significativa entre APP-L y APP-L plus.

Tabla 4.19. Puntos de corte de la escala FAQ para la discriminación entre APP-G y APP-G plus.

Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 0,5 | 0,833 | 0,200 |
| 2,0 | 0,833 | 0,400 |
| 4,5 | 0,833 | 0,600 |
| 7,5 | 0,833 | 0,800 |
| 10,5 | 0,833 | 1 |
| 14,5 | 0,667 | 1 |
| 21,0 | 0,500 | 1 |

Tabla 4.20. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades básicas) para la discriminación entre APP-G y APP-G plus.

Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 1,062 | 0,833 | 1 |
| 1,343 | 0,667 | 1 |
| 1,843 | 0,500 | 1 |

Tabla 4.21. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades complejas) para la discriminación entre APP-G y APP-G plus.

Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 1,234 | 0,833 | 0,200 |
| 1,440 | 0,667 | 0,200 |
| 1,531 | 0,667 | 0,400 |
| 1,648 | 0,667 | 0,600 |
| 1,725 | 0,667 | 0,800 |
| 1,755 | 0,667 | 1 |
| 1,970 | 0,500 | 1 |

Tabla 4.22. Puntos de corte de la escala IDDD (puntuación total) para la discriminación entre APP-G y APP-G plus.

Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 1,136 | 0,833 | 0,200 |
| 1,257 | 0,833 | 0,400 |
| 1,317 | 0,677 | 0,600 |
| 1,378 | 0,677 | 0,800 |
| 1,529 | 0,677 | 1 |
| 1,908 | 0,500 | 1 |

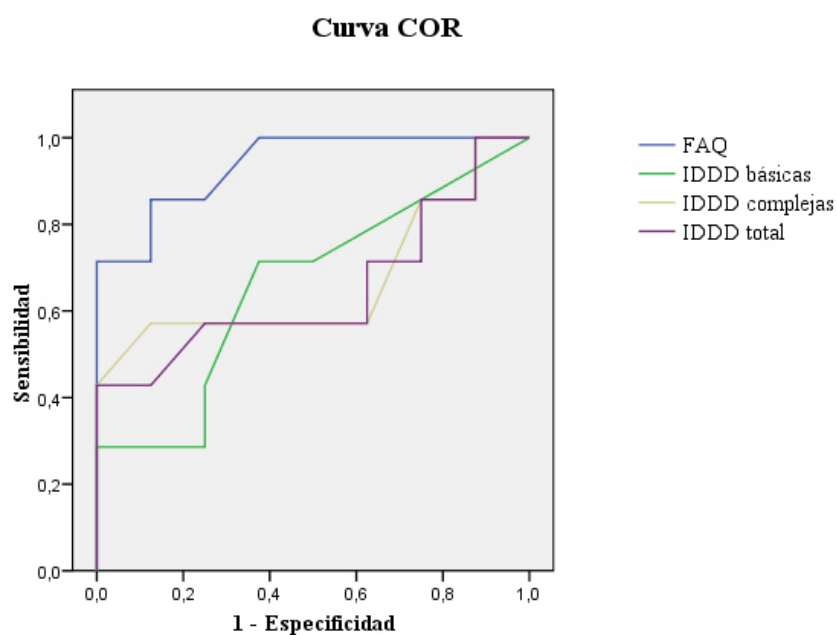


Figura 4. 11. Curva COR. Discriminación entre APP-L y APP-L plus con FAQ e IDDD.

Tabla 4.23. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades básicas) para la discriminación entre APP-L y APP-L plus.
Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 1,031 | 0,714 | 0,500 |
| 1,093 | 0,714 | 0,625 |

Tabla 4.24. Puntos de corte de la escala IDDD (actividades complejas) para la discriminación entre APP-L y APP-L plus.
Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 1,360 | 1 | 0,125 |
| 1,566 | 0,857 | 0,125 |
| 1,646 | 0,857 | 0,250 |
| 1,810 | 0,571 | 0,375 |
| 1,926 | 0,571 | 0,500 |
| 1,968 | 0,571 | 0,625 |
| 2,058 | 0,571 | 0,875 |

Tabla 4.25. Puntos de corte de la escala IDDD (puntuación total) para la discriminación entre APP-L y APP-L plus.

Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5.

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 1,175 | 1 | 0,125 |
| 1,296 | 0,857 | 0,125 |
| 1,333 | 0,857 | 0,250 |
| 1,385 | 0,714 | 0,250 |
| 1,415 | 0,714 | 0,375 |
| 1,453 | 0,571 | 0,375 |
| 1,483 | 0,571 | 0,500 |
| 1,492 | 0,571 | 0,625 |
| 1,537 | 0,571 | 0,750 |

Tabla 4.26. Puntos de corte de la escala FAQ para la discriminación entre APP-L y APP-L plus.

Se muestran los valores con sensibilidad superior a 0,5

| Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------|--------------|---------------|
| 1,5 | 1 | 0,125 |
| 3,5 | 1 | 0,250 |
| 4,5 | 1 | 0,375 |
| 6,0 | 1 | 0,500 |
| 7,5 | 1 | 0,625 |
| 10,0 | 0,857 | 0,750 |
| 15,0 | 0,857 | 0,875 |
| 19,0 | 0,714 | 0,875 |
| 21,5 | 0,714 | 1 |
| 23,5 | 0,571 | 1 |

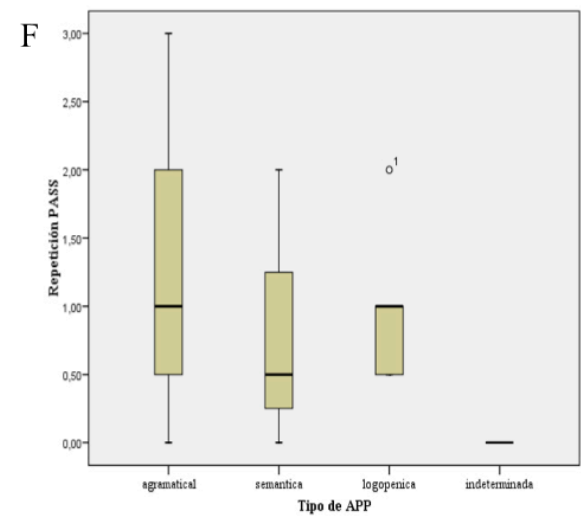
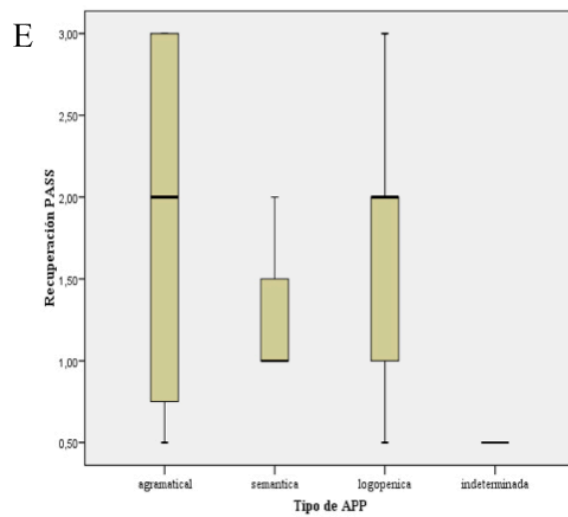
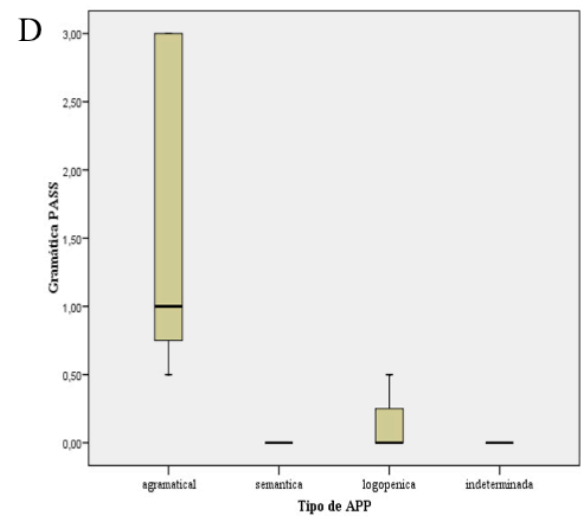
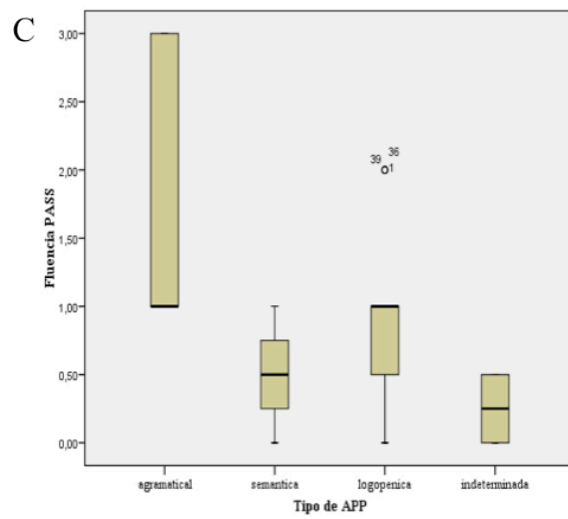
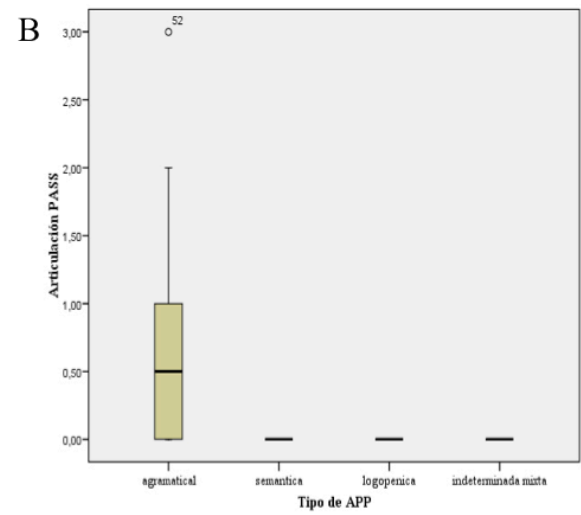
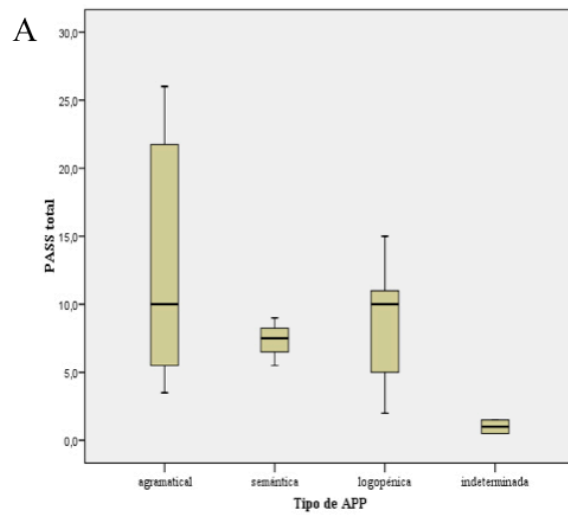
4.2.5. Evaluación funcional del lenguaje: escala Progressive Aphasia Score Severity (PASS).

La escala PASS fue aplicada a todos los pacientes con APP. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la hipótesis nula de que la distribución de contraste era normal, rechazándose la hipótesis en varios de los subapartados (Articulación, Fluencia, Sintaxis-Gramática, Repetición, Comprensión de palabra única y Comunicación funcional, $p < 0,05$). Por dicho motivo, se utilizaron pruebas no paramétricas para el contraste de hipótesis.

En la Figura 4.12. se muestran las puntuaciones mediana, media con intervalo de confianza al 95% y mínimo y máximo de cada uno de los tres tipos de APP en los

diferentes apartados de la escala PASS. En la Figura 4.13. se representan estos valores en forma de perfil cognitivo, representándose las puntuaciones medianas en cada subapartado de la escala PASS, con un color diferente según la variante de APP, según se expresa en la leyenda de la figura.

Se realizó una prueba de la mediana para comparar las distribuciones de cada una de las puntuaciones de la escala PASS en cada tipo de APP (Tabla 4.27.), excluyéndose por tanto los pacientes con APP indeterminada. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los ítems Articulación y Sintaxis-Gramática ($p < 0,0001$). Se compararon asimismo las puntuaciones obtenidas por los pacientes con APP-G y APP-L. Se utilizó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, por lo que el valor de p considerado como significativo fue $0,05/11$, esto es, $0,0045$.



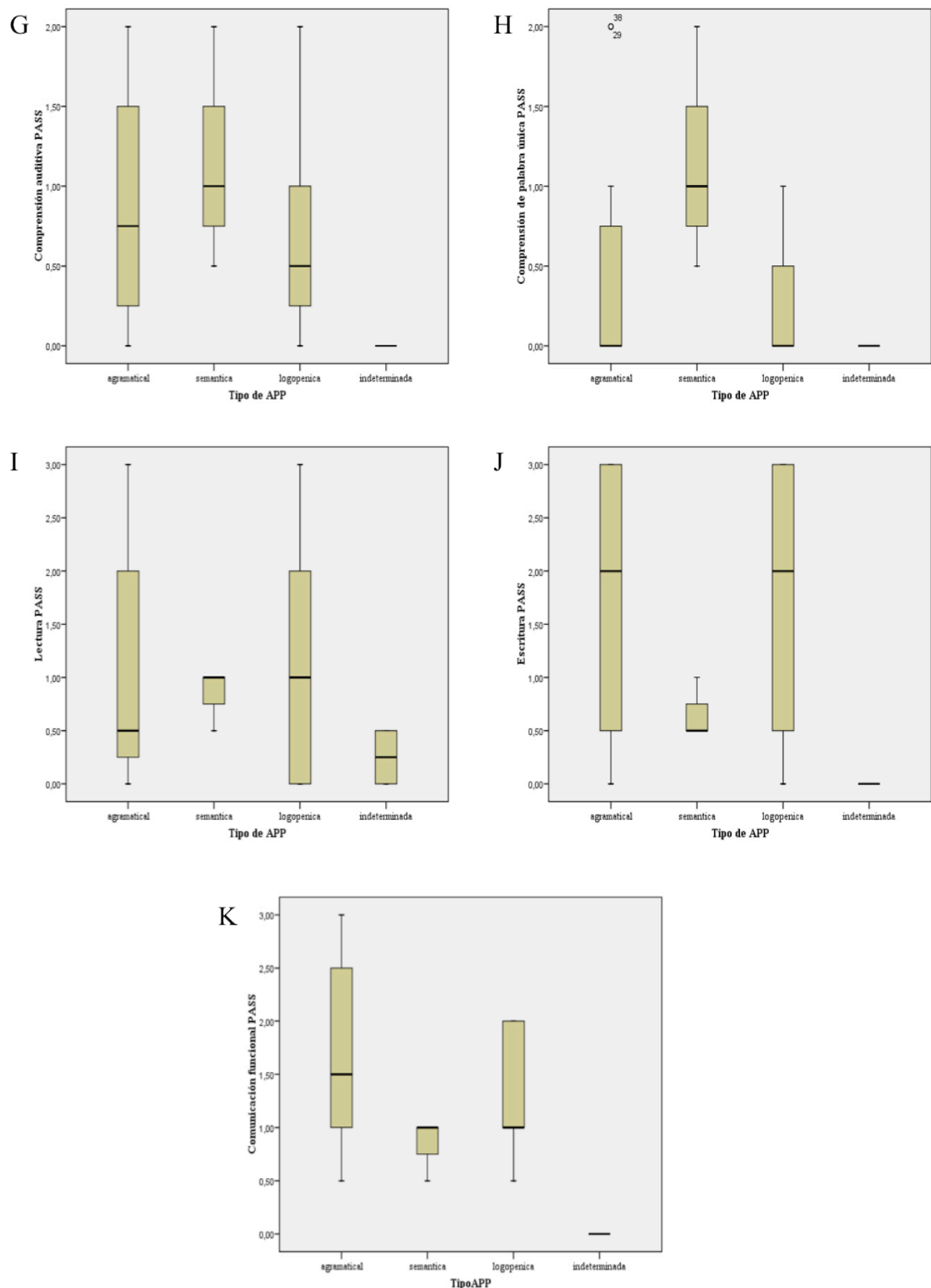


Figura 4. 12. Escala PASS en las variantes de APP (Esta página y la previa). A)Puntuación total; B)Articulación; C)Fluencia; D)Sintaxis y Gramática; E)Recuperación de palabras.; F)Repetición; G)Comprensión auditiva; H)Comprensión de palabra única; I)Lectura; J)Escritura; K)Comunicación funcional.

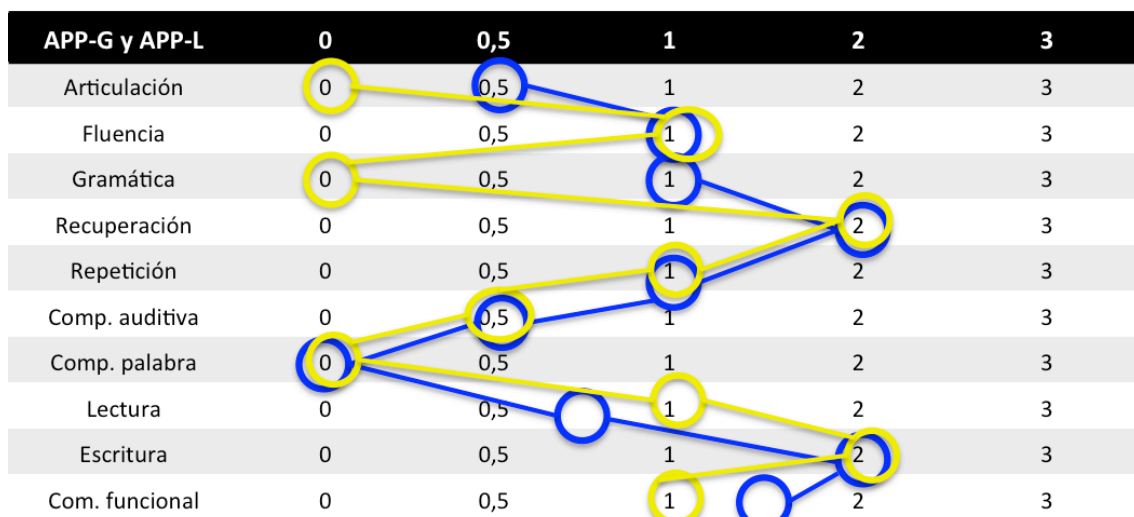
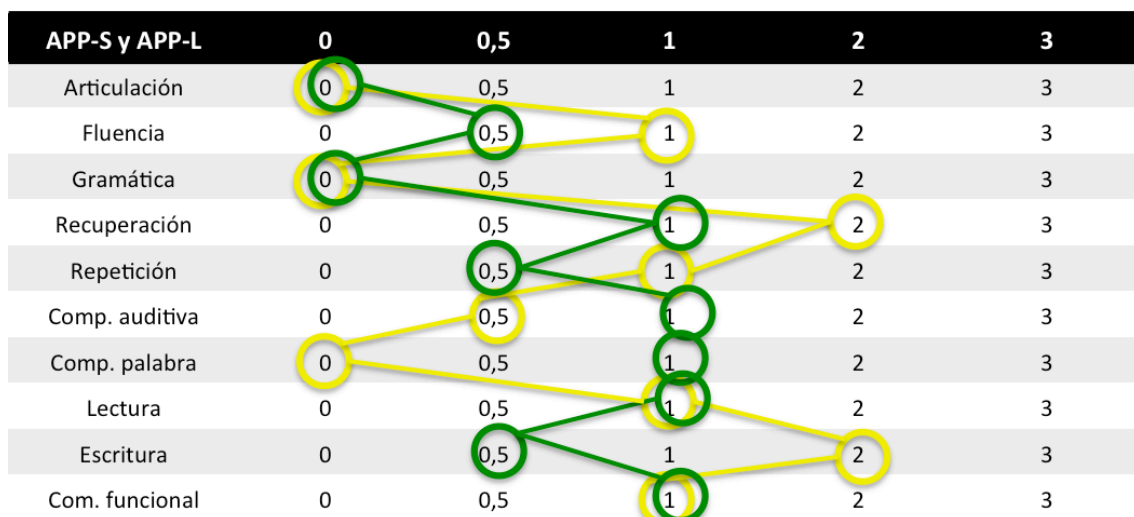
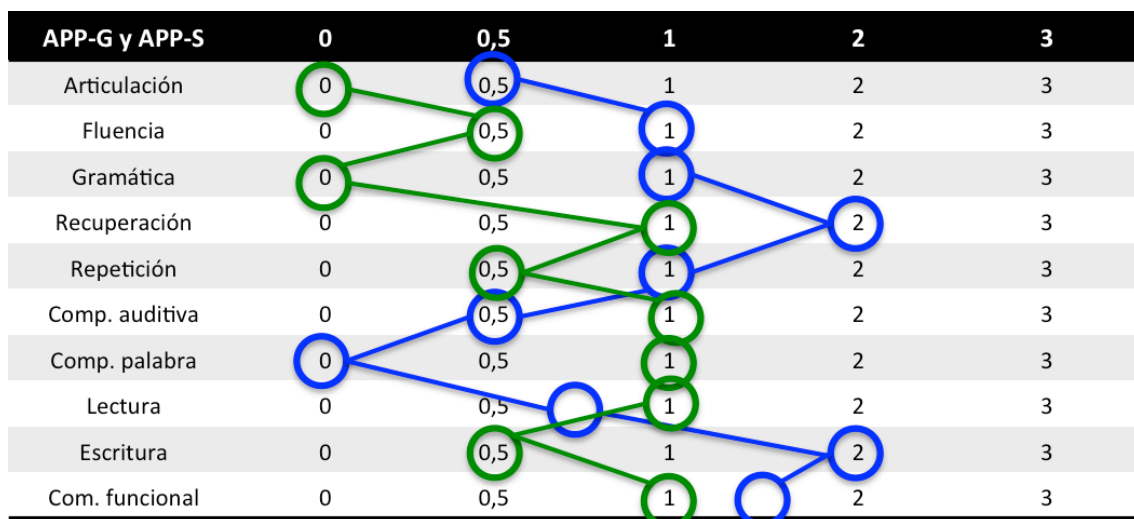


Figura 4. 13. Puntuaciones medianas de cada variante de APP en la escala PASS.
Azul:APP-G; Verde:APP-S; Amarillo:APP-L.

Tabla 4.27. Escala PASS en las variantes de APP.**Prueba de la mediana. Comparación entre las tres variantes de APP (APP-G, APP-S y APP-L)**

| | PASS total | Articulación | Fluencia | Sintaxis y Gramática | Recuperación palabras | Repetición | Comprensión auditiva | Comprensión palabra única | Lectura | Escritura | Comunicación funcional |
|--------------|------------|--------------|----------|----------------------|-----------------------|------------|----------------------|---------------------------|---------|-----------|------------------------|
| Mediana | 9,5 | 0 | 1,0 | 0,5 | 2,0 | 1,0 | 0,5 | 0 | 1 | 1,5 | 1,0 |
| Chi cuadrado | 3,400 | 16,364 | 2,813 | 19,286 | 1,677 | 4,752 | 0,804 | 5,5 | 2,440 | 3,400 | 2,727 |
| P-valor | 0,183 | 0,000279 | 0,245 | 0,000064 | 0,432 | 0,093 | 0,669 | 0,082 | 0,295 | 0,183 | 0,256 |

Prueba de U de Mann-Whitney (U-MW). Comparación entre APP-G y APP-L

| | | | | | | | | | | | |
|---------|-------|---------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| U-MW | 70,0 | 30,0 | 42,0 | 6,0 | 87,0 | 80,0 | 76,5 | 83,5 | 83,5 | 89,5 | 71,5 |
| P-valor | 0,327 | 0,00028 | 0,019 | 0,000017 | 0,879 | 0,648 | 0,608 | 0,704 | 0,745 | 0,980 | 0,337 |

Prueba de U de Mann-Whitney (U-MW). Comparación entre APP-G y APP-S

| | | | | | | | | | | | |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| U-MW | 13,0 | 6,0 | 3,5 | 0,0 | 14,5 | 13,0 | 13,5 | 7,0 | 16,0 | 9,5 | 9,0 |
| P-valor | 0,462 | 0,066 | 0,020 | 0,008 | 0,602 | 0,460 | 0,503 | 0,083 | 0,767 | 0,205 | 0,175 |

Prueba de U de Mann-Whitney (U-MW). Comparación entre APP-S y APP-L

| | | | | | | | | | | | |
|---------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| U-MW | 16,0 | 22,5 | 13,0 | 16,5 | 14,5 | 17,0 | 12,5 | 3,5 | 19,5 | 13,0 | 13,0 |
| P-valor | 0,440 | 1,0 | 0,236 | 0,324 | 0,310 | 0,477 | 0,216 | 0,012 | 0,716 | 0,245 | 0,210 |

4.2.6. Correlación entre actividades de la vida diaria (IDDD, FAQ), lenguaje (PASS), gravedad de la demencia (CDR) y cognición global (MMSE, ACE).

Se estimaron las correlaciones entre las escalas de vida diaria (FAQ e IDDD), los tests de cognición global (MMSE y ACE) y la escala de valoración de la afasia PASS. Se calculó asimismo la correlación entre estos ítems y la escala de gravedad de la demencia CDR.

La escala PASS tuvo una correlación positiva moderada con la escala IDDD total ($r=0,562$, $p=0,001$), IDDD básicas ($r=0,424$, $p=0,017$), IDDD complejas ($r=0,562$, $p=0,001$) y CDR ($r=0,632$, $p<0,0001$). La correlación con la escala FAQ fue positiva alta ($r=0,716$, $p<0,0001$). Con los tests cognitivos la correlación fue negativa moderada en el caso de MMSE ($r=-0,682$, $p<0,0001$) y negativa alta en el caso de ACE ($r=-0,737$, $p<0,0001$).

El test MMSE tuvo una correlación negativa moderada con las escalas IDDD total ($r=-0,601$, $p=0,001$), IDDD básicas ($r=-0,492$, $p=0,007$) e IDDD complejas ($r=-0,592$, $p=0,001$), y negativa alta con las escalas FAQ ($r=0,771$, $p<0,0001$) y CDR ($r=-0,790$, $p<0,0001$).

La correlación entre los tests MMSE y ACE fue positiva muy alta ($r=0,945$, $p<0,0001$). La correlación del test ACE con las escalas de vida diaria fue similar a la obtenida por el test MMSE: negativa moderada con IDDD total ($r=-0,632$, $p<0,0001$), IDDD básicas ($r=-0,449$, $p=0,015$), IDDD complejas ($r=-0,644$, $p<0,0001$) y negativa alta con las escalas FAQ ($r=-0,771$, $p<0,0001$) y CDR ($r=-0,790$, $p<0,0001$).

Respecto a la escala CDR, se halló una correlación positiva alta con las escalas de vida diaria: 0,747 con IDDD total ($p<0,0001$), 0,727 con IDDD básicas ($p<0,0001$), 0,711 con IDDD complejas ($p<0,0001$) y 0,814 con FAQ ($p<0,0001$).

4.2.7. Evolución clínica. Curva de supervivencia.

En 11 pacientes (34,3%) el trastorno del lenguaje fue el único déficit en el momento de la inclusión en el estudio y el seguimiento posterior realizado, mientras que 21 casos (65,6%) asociaron otro déficit, bien cuando fueron incluidos o durante la evolución posterior, por lo que se clasificaron como Afasia progresiva primaria plus (APP plus).

En el grupo con APP-G, 8 de los 12 pacientes (66,6%) evolucionaron a una forma *plus*. En el grupo de APP-S, la evolución ocurrió en 1 caso (33,3%). Por último, en el caso de la APP-L la evolución hacia una forma *plus* sucedió en 12 casos (80,0%). Los síndromes hacia los que evolucionaron cada una de las variantes fue diferente. Los pacientes con APP-G evolucionaron hacia parkinsonismo, enfermedad de motoneurona y variante conductual de la demencia frontotemporal. El paciente con APP-S que evolucionó presentó un trastorno de conducta, cumpliendo criterios clínicos de demencia frontotemporal variante conductual. Respecto al grupo con APP-L, los 12 casos que evolucionaron lo hicieron asociando un déficit de memoria, siendo sugerente de una enfermedad de Alzheimer. En la figura 4.14 se reseñan las evoluciones de cada una de las variantes, así como el tiempo transcurrido entre el inicio del primer síntoma lingüístico hasta la aparición de un segundo síntoma o déficit no lingüístico.

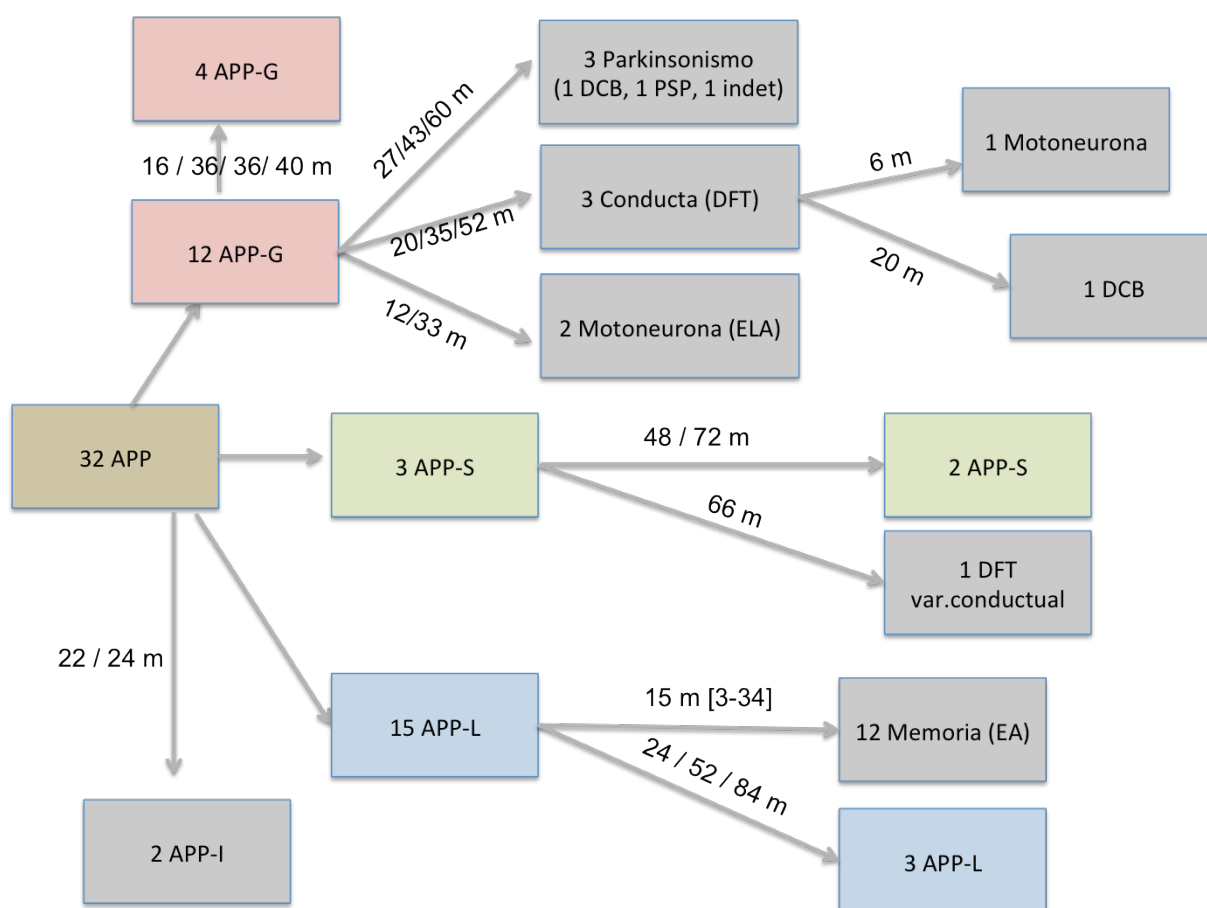


Figura 4. 14. Evolución de la APP. Se muestra el tiempo transcurrido hasta la aparición del segundo déficit expresado en meses para cada uno de los pacientes. En el caso de la evolución a EA se expresa en mediana y rango intercuartílico.

En toda la muestra de pacientes con APP, la mediana de tiempo hasta la aparición de un segundo síntoma o déficit neurológico fue de 36 meses (24-47 meses con un intervalo de confianza al 95%). La curva de supervivencia (Fig. 4.15) fue lineal, sin observarse un período de tiempo a partir del cual el riesgo de progresión fuera mayor o menor. Para estimar los factores que influyeron en la probabilidad de progresión hacia una forma *plus*, se introdujeron las siguientes variables en un modelo de riesgos proporcionales (regresión de Cox): sexo, antecedentes familiares de demencia, hipertensión arterial, dislipemia, lateralidad, afasia logopénica, edad de inicio y años de escolaridad. Se consideró el evento a evaluar la aparición del déficit o síntoma adicional al lenguaje, es decir, trastorno de conducta, pérdida de memoria, parkinsonismo, signos de motoneurona o deterioro cognitivo generalizado. Los resultados (Tabla 4.28.) demostraron que la lateralidad diestra y los años de escolarización se asociaron a un menor riesgo de progresión. En cambio, la afasia logopénica (Fig. 4.16) y la presencia de antecedentes familiares de demencia se asociaron a una mayor probabilidad de evolución a un segundo déficit. Se observó también una tendencia en la asociación de la dislipemia a un menor riesgo de progresión ($B=0,206$ ($0,041-1,028$), $p=0,054$), pero no fue estadísticamente significativa. No se observó que los otros factores, esto es, la hipertensión arterial, el género y la edad de inicio influyeran en el riesgo de progresión.

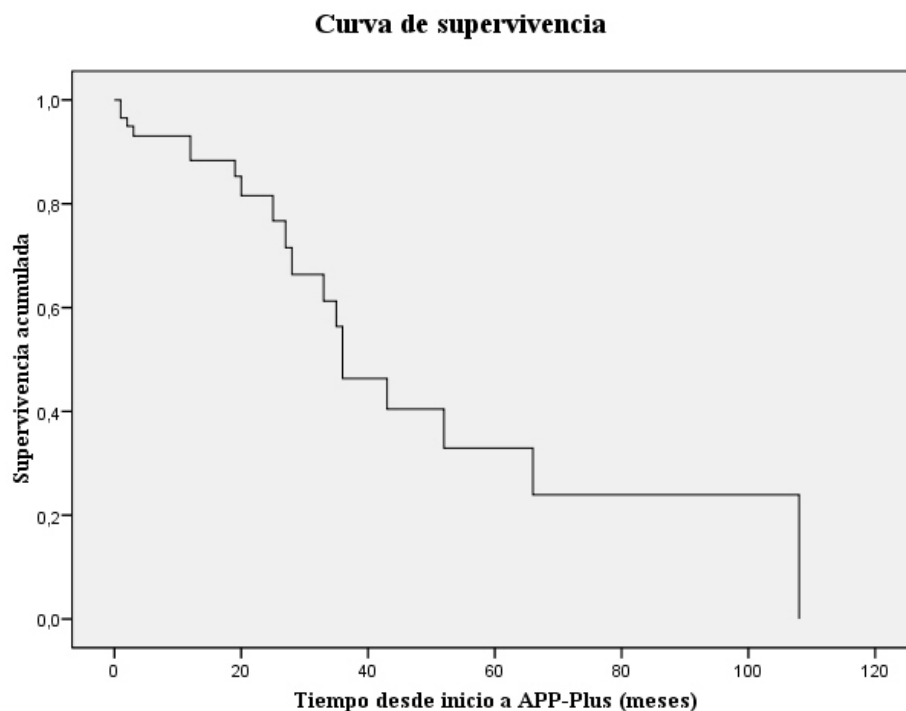


Figura 4. 15. Curva de supervivencia en la APP hasta la aparición de un segundo síntoma o déficit extralingüístico.

Curva de supervivencia según el tipo de afasia

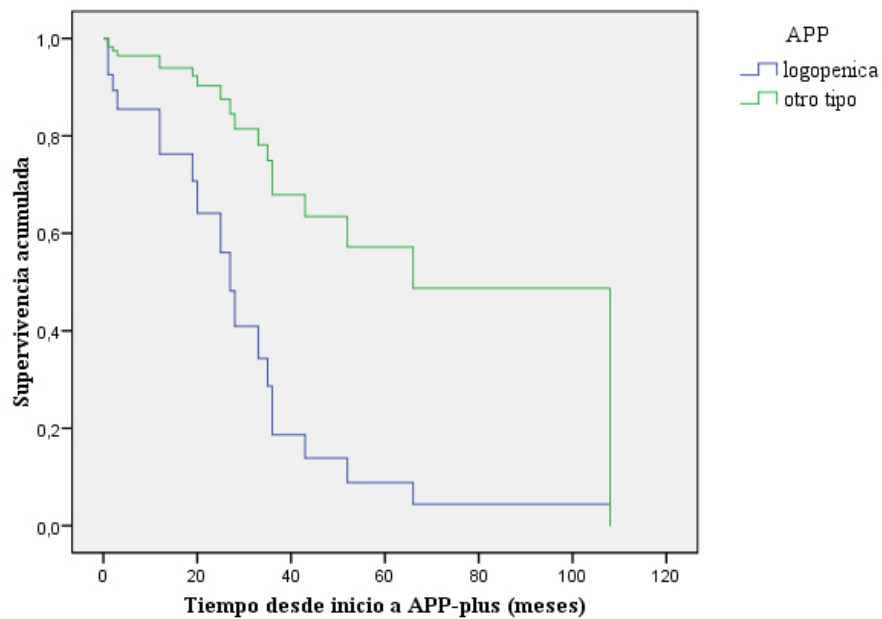


Figura 4. 16. Curva de supervivencia hasta la aparición de un segundo síntoma o déficit extralingüístico. Se comparan los pacientes con APP logopénica y otro tipo de APP.

Tabla 4.28. Factores asociados a riesgo de progresión a APP plus.
Regresión de Cox.

| | B | ET | Wald | Significación (p-valor) | Exp (B) | Intervalo de confianza al 95% para Exp (B) |
|-------------------------------------|--------|-------|-------|----------------------------|------------|---|
| Sexo (varón) | -1,467 | 0,820 | 3,203 | 0,074 | 0,231 | 0,046-1,150 |
| Edad de inicio | -0,030 | 0,042 | 0,507 | 0,477 | 0,971 | 0,894-1,054 |
| Antecedentes familiares de demencia | 1,634 | 0,831 | 3,863 | 0,049 | 5,124 | 1,005-26,132 |
| Años de escolaridad | -0,208 | 0,085 | 6,044 | 0,014 | 0,812 | 0,688-0,959 |
| Hipertensión arterial | -0,454 | 0,641 | 0,501 | 0,479 | 0,635 | 0,181-2,231 |
| Dislipemia | -1,578 | 0,819 | 3,710 | 0,054 | 0,206 | 0,041-1,028 |
| Lateralidad (diestra) | -2,929 | 0,934 | 9,841 | 0,002 | 0,053 | 0,009-0,333 |
| Tipo de afasia (logopénica) | 1,468 | 0,606 | 5,877 | 0,015 | 4,341 | 1,325-14,225 |

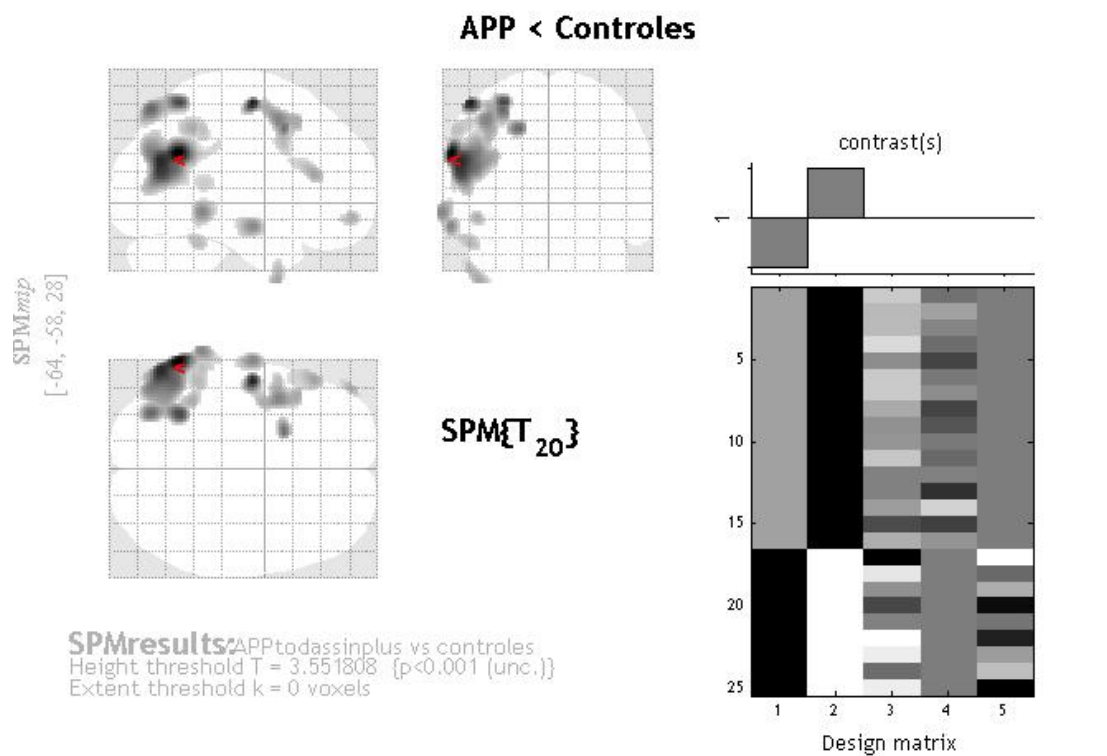
Los antecedentes familiares de demencia, los años de escolaridad, la lateralidad y el tipo de afasia son factores asociados al riesgo de progresión hacia una forma *plus*.

4.2.8. Metabolismo cerebral en la APP. Validez de los criterios diagnósticos.

En esta sección se exponen los resultados del análisis del metabolismo cerebral de los pacientes con diagnóstico de APP. Se realizó un análisis visual y estadístico basado en vóxeles mediante SPM tanto a nivel individual como por grupos de pacientes con las diferentes variantes clínicas de APP. Para la comparación entre grupos usando SPM en este primer apartado se limitará el análisis a aquellos pacientes con APP sin síntomas o signos asociados, excluyéndose las formas *plus*.

La mediana de tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta la realización del estudio de FDG-PET fue de 3,2 [2,0-4,8] años. Este intervalo fue de 2,4 [1,1-4,0] años en la APP-G, 5,5 [3,5-8] años en la APP-S y 4,4 [2,0-5,0] años en la APP-L. En los dos pacientes con APP indeterminada el intervalo fue de 1,0 y 2,5 años. Por otra parte, el tiempo transcurrido desde la valoración clínica con el protocolo descrito y la neuroimagen funcional fue menor de 1 mes en todos los casos excepto en uno, y generalmente menor de 1 semana.

Utilizando una prueba de la t para dos muestras y con la edad como covariable, se compararon mediante el programa SPM el grupo de pacientes con APP y el grupo de controles sanos. Con un nivel de significación de $p < 0,001$, se halló que en el grupo de APP el metabolismo cerebral fue menor en las regiones temporal (giro temporal superior, temporal medio y fusiforme), frontal (giros precentral, frontal medio, frontal medial y frontal inferior) y parietal (lobulillo parietal superior e inferior) izquierdas, siendo las regiones de mayor significación estadística las correspondientes a las áreas de Brodmann 4, 6, 7, 8, 10, 21, 32, 37, 38, 39, 40 y 46. (Figura 4.17, Tabla 4.29).



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

| set-level | | cluster-level | | | | peak-level | | | | | mm mm mm | | |
|--------------|-----------|---------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------------|--------------|------------|------------|------------|
| p | c | p_{FWECor} | q_{FDRCor} | k_E | p_{uncor} | p_{FWECor} | q_{FDRCor} | T | (Z_{max}) | p_{uncor} | | | |
| 0.006 | 12 | 0.002 | 0.005 | 1922 | 0.000 | 0.119 | 0.361 | 5.75 | 4.37 | 0.000 | -64 | -58 | 28 |
| | | | | | | 0.249 | 0.361 | 5.27 | 4.13 | 0.000 | -58 | -70 | 24 |
| | | | | | | 0.989 | 0.893 | 3.63 | 3.14 | 0.001 | -66 | -34 | 32 |
| | | 0.152 | 0.197 | 564 | 0.033 | 0.207 | 0.361 | 5.40 | 4.19 | 0.000 | -52 | -10 | 60 |
| | | | | | | 0.706 | 0.560 | 4.43 | 3.65 | 0.000 | -42 | 8 | 50 |
| | | | | | | 0.886 | 0.649 | 4.08 | 3.44 | 0.000 | -44 | 18 | 48 |
| | | 0.306 | 0.291 | 379 | 0.073 | 0.393 | 0.471 | 4.95 | 3.95 | 0.000 | -32 | -56 | 60 |
| | | | | | | 0.556 | 0.560 | 4.67 | 3.79 | 0.000 | -32 | -74 | 56 |
| | | 0.839 | 0.453 | 91 | 0.363 | 0.593 | 0.560 | 4.61 | 3.76 | 0.000 | -20 | 10 | 44 |
| | | 0.684 | 0.412 | 160 | 0.229 | 0.736 | 0.560 | 4.38 | 3.62 | 0.000 | -70 | -42 | -8 |
| | | 0.702 | 0.412 | 152 | 0.240 | 0.737 | 0.560 | 4.37 | 3.62 | 0.000 | -64 | -10 | -16 |
| | | 0.850 | 0.453 | 86 | 0.377 | 0.868 | 0.649 | 4.13 | 3.47 | 0.000 | -46 | 6 | -50 |
| | | 0.675 | 0.412 | 164 | 0.223 | 0.870 | 0.649 | 4.12 | 3.46 | 0.000 | -54 | 30 | 16 |
| | | 0.950 | 0.598 | 33 | 0.598 | 0.909 | 0.649 | 4.02 | 3.40 | 0.000 | -48 | 54 | -10 |
| | | 0.576 | 0.412 | 210 | 0.171 | 0.910 | 0.649 | 4.02 | 3.40 | 0.000 | -40 | -50 | 44 |
| | | | | | | 0.947 | 0.666 | 3.89 | 3.32 | 0.000 | -60 | -42 | 44 |
| | | 0.833 | 0.453 | 94 | 0.355 | 0.943 | 0.666 | 3.91 | 3.33 | 0.000 | -52 | -44 | -28 |
| | | 0.924 | 0.558 | 49 | 0.512 | 0.976 | 0.783 | 3.74 | 3.22 | 0.001 | -62 | -40 | 10 |

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar

Height threshold: $T = 3.55$, $p = 0.001$ (0.993)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (0.993)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 118.732$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 5.03$
FWEC: 6.275, FDRp: Inf, FWEC: 1922, FDRc: 1922

Degrees of freedom = [1.0, 20.0]
FWHM = 21.9 22.6 23.7 mm mm mm; 11.0 11.3 11.8 {voxels}
Volume: 4049760 = 506220 voxels = 332.6 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 1464.19 voxels)

Figura 4. 17. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP (sin plus) comparado con controles sanos.

Tabla 4.29. Clústers con menor metabolismo en el grupo de APP en comparación con el grupo de controles sanos. Se excluyen las formas *plus* de APP.

| Condiciones del análisis | | Test estadístico: prueba de la <i>t</i> para 2 muestras independientes. | | | | | | | |
|--|-----|---|-----------------------|-----|-----|----|-----------------------------|-----------|----------|
| | | APP: 16 casos (25, 28, 37, 38, 41, 94, 27, 31, 36, 39, 56, 79,15,67,16,54). | | | | | | | |
| | | Controles: 9 casos (23, 48, 59, 63, 66, 68, 80, 83, 97) | | | | | | | |
| | | Covariado por Edad. | | | | | | | |
| Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | BA | Giro | Lado | Lóbulo |
| -64 | -58 | 28 | -63 | -56 | 28 | 39 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal |
| -58 | -70 | 24 | -58 | -68 | 25 | 39 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal |
| -66 | -34 | 32 | -64 | -32 | 31 | 40 | Lobulillo parietal inferior | Izquierdo | Parietal |
| -52 | -10 | 60 | -52 | -7 | 55 | 4 | Precentral | Izquierdo | Frontal |
| -42 | 8 | 50 | -41 | 10 | 46 | 6 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal |
| -44 | 18 | 48 | -43 | 19 | 44 | 8 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal |
| -32 | -56 | 60 | -32 | -52 | 54 | 7 | Lobulillo parietal superior | Izquierdo | Parietal |
| -32 | -74 | 56 | -32 | -69 | 51 | 7 | Lobulillo parietal superior | Izquierdo | Parietal |
| -20 | 10 | 44 | -19 | 11 | 40 | 32 | Frontal medial | Izquierdo | Frontal |
| -70 | -42 | -8 | -66 | -43 | -2 | 21 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal |
| -64 | -10 | -16 | -60 | -13 | -10 | 21 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal |
| -46 | 6 | -50 | -45 | 0 | -42 | 38 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal |
| -54 | 30 | 16 | -52 | 28 | 16 | 46 | Frontal inferior | Izquierdo | Frontal |
| -48 | 54 | -10 | -47 | 50 | -7 | 10 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal |
| -40 | -50 | 44 | -40 | -47 | 41 | 40 | Lobulillo parietal inferior | Izquierdo | Parietal |
| -60 | -42 | 44 | -59 | -39 | 41 | 40 | Lobulillo parietal inferior | Izquierdo | Parietal |
| -52 | -44 | -28 | -49 | -46 | -20 | 37 | Fusiforme | Izquierdo | Temporal |
| -62 | -40 | 10 | -59 | -40 | 13 | 22 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal |
| En negrita se destacan los clústers con más 50 vóxeles. Los resultados muestran las regiones con menor metabolismo, situadas todas ellas en el hemisferio izquierdo, a nivel frontal, temporal y parietal. | | | | | | | | | |

Los patrones hallados fueron diferentes según el tipo clínico. En los pacientes con criterios clínicos de APP-G, los patrones de metabolismo encontrados mediante análisis visual fueron:

-Hipometabolismo frontal izquierdo (2 casos), aislado en un caso y en otro asociado a hipometabolismo talámico ipsilateral (Figura 4.18A).

-Hipometabolismo fronto-temporo-parieto-occipital izquierdo, con afectación más severa del lóbulo frontal izquierdo y la región perirrolándica, en 1 caso (Figura 4.18B).

-Hipometabolismo fronto-temporal izquierdo, en 2 casos. Ambos eran formas *plus*, con trastorno de conducta y enfermedad de motoneurona asociada.

-Hipometabolismo fronto-temporo-parietal bilateral de predominio izquierdo, en 2 casos. Uno de ellos era una forma *plus* con degeneración cortico-basal.

-Hipometabolismo fronto-temporo-parietal derecho, en una paciente con lateralidad cruzada y APP-G con evolución a degeneración cortico-basal.

-Metabolismo normal o sin claras alteraciones, en 4 casos. Dos de ellos eran formas *plus*, uno con enfermedad de motoneurona asociada y el otro con parkinsonismo compatible con parálisis supranuclear progresiva.

En el análisis individual mediante SPM, los patrones hallados fueron:

-Hipometabolismo frontal izquierdo, en 3 casos.

-Hipometabolismo frontal bilateral, de predominio izquierdo en 2 casos y de predominio derecho en 1 caso.

-Hipometabolismo frontal izquierdo, asociado a temporal anterior izquierdo. Este patrón se observó en los tres casos con APP-G asociado a ELA. En uno de ellos existía también afectación parietal izquierda.

-Hipometabolismo fronto-temporo-parietal izquierdo, en 1 caso.

-Hipometabolismo parietal derecho en 1 caso.

-Sin claras alteraciones en 1 caso.

Utilizando una prueba de la t para dos muestras y con la edad como covariable, se compararon mediante el programa SPM el grupo de pacientes con APP-G y el grupo de controles sanos. Todas las regiones con menor metabolismo cerebral en el grupo de APP-G, estadísticamente significativas para una P no corregida $<0,001$, se hallaron en el hemisferio izquierdo. Las regiones con clústers que superaron los 50 vóxels fueron el giro frontal medio (área 6 de Brodmann) y el giro precentral (área 9 de Brodmann) (Figura 4.19, Tabla 4.30). Se observaron dos clústers principales: el mayor de ellos localizado a lo largo de las coordenadas $[-37$ a $-46, 0, 32$ a $61]$, correspondientes a los giros frontal medio y precentral izquierdos (área 6 y 9 de Brodmann); el segundo de ellos, de menor tamaño y significación, de localización frontal medial, en las áreas 8 y 32 de Brodmann en los giros frontal medial y cingulado.

Tabla 4.30. Clústers con menor metabolismo en el grupo de APP-G en comparación con el grupo de controles sanos. Se excluyen las formas *plus* de APP.

| Test estadístico: prueba de la <i>t</i> para 2 muestras independientes. | | | | | | | | | | |
|--|-----|-----|--|-----|-----|-----------|---------------------------------|-----------|---------|--|
| Condiciones del análisis | | | Afasias agramaticales: 6 casos (25, 28, 37, 38, 41, 94). Controles: 9 casos (23, 48, 59, 63, 66, 68, 80, 83, 97) Covariado por Edad. | | | | | | | |
| | | | Coordenadas | | | BA | Giro | Lado | Lóbulo | |
| | | | (x,y,z) MNI | | | Talairach | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| -38 | 0 | 64 | -38 | 3 | 58 | 6 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | |
| -40 | 8 | 40 | -39 | 8 | 37 | 9 | Precentral | Izquierdo | Frontal | |
| -10 | 36 | 50 | -10 | 37 | 45 | 8 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | |
| -50 | -12 | 56 | -50 | -9 | 51 | 4 | Precentral | Izquierdo | Frontal | |
| -28 | 70 | -6 | -28 | 66 | -6 | 10 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | |
| -70 | -40 | -4 | -66 | -40 | 1 | - | No definido. | | | |
| -48 | 52 | -14 | -47 | 48 | -11 | - | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | |
| -6 | 18 | 32 | -5 | 18 | 30 | - | Sustancia blanca giro cingulado | Izquierdo | Límbico | |
| -6 | 8 | -24 | -6 | 4 | -18 | - | No definido. | Izquierdo | | |
| -20 | 12 | 46 | -19 | 14 | 42 | - | Sust blanca, subgiral | Izquierdo | Frontal | |
| -4 | 38 | 36 | -4 | 37 | 33 | 9 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | |
| En negrita se destacan los clústers con más 50 vóxeles. Las zonas de menor metabolismo se limitan al lóbulo frontal izquierdo. | | | | | | | | | | |

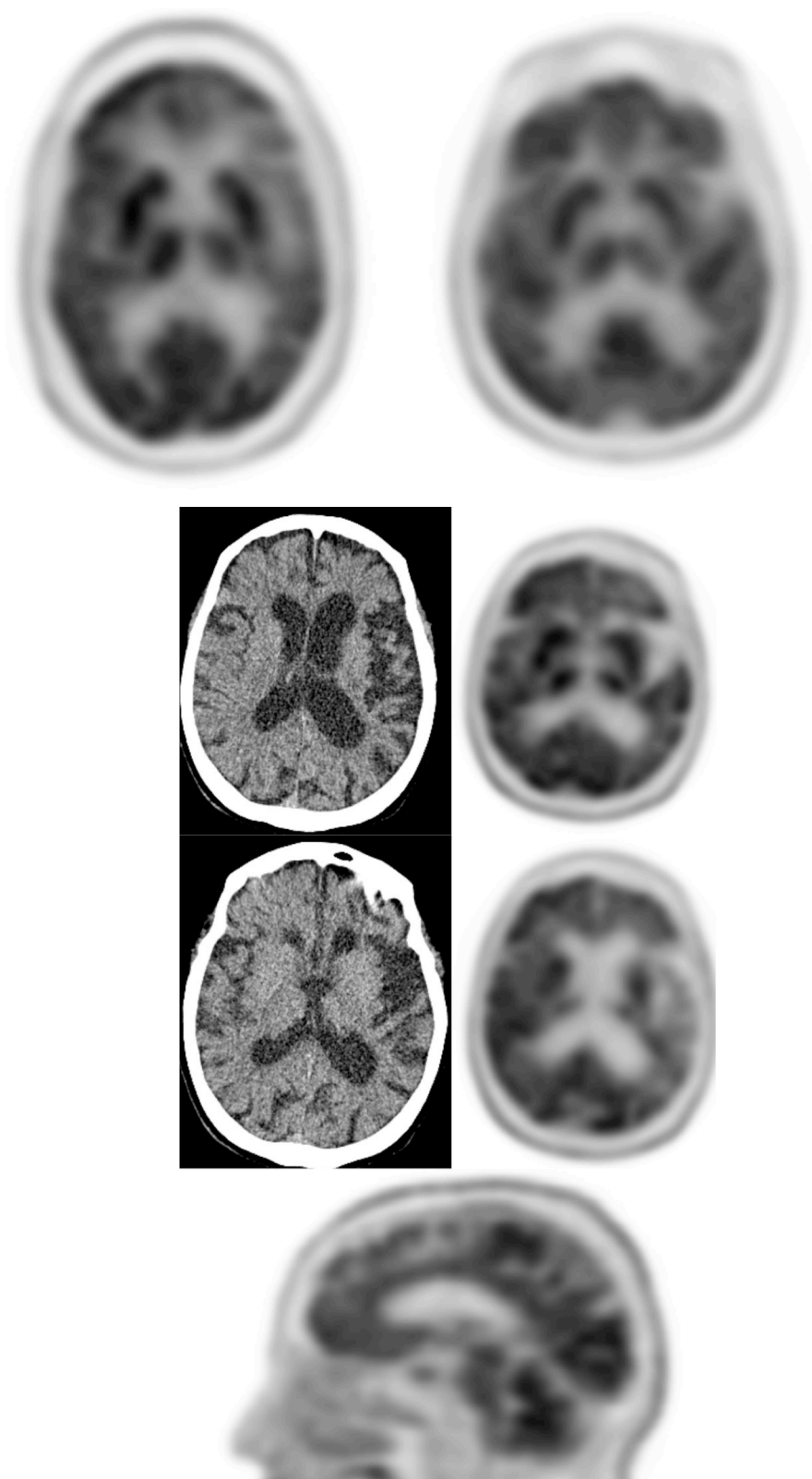
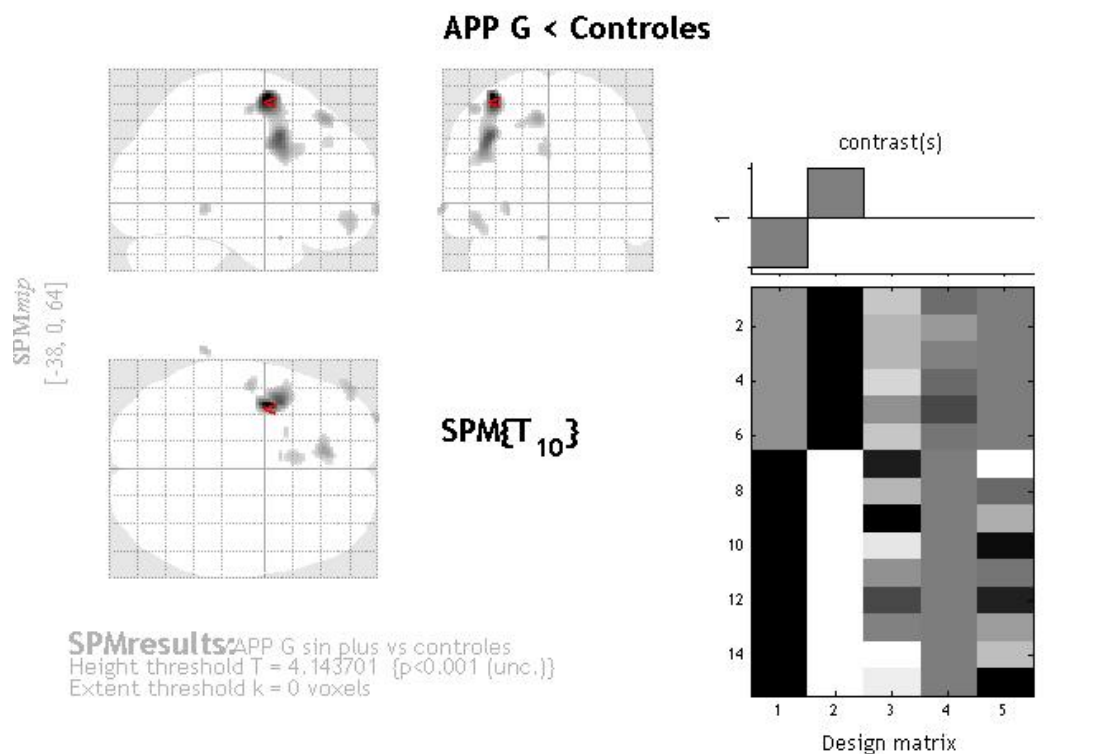


Figura 4. 18. Estudios de FDG-PET-TC tres pacientes con APP-G. En las parte superior se presentan dos imágenes de dos pacientes con hipometabolismo frontal izquierdo aislado (izquierda) y asociado a hipometabolismo talámico ipsilateral (derecha). En la parte inferior cinco imágenes de TC y PET pertenecientes a la misma paciente, con hipometabolismo en región fronto-temporo-parieto-occipital izquierda, de predominio en región perisilviana.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

| set-level | | cluster-level | | | | peak-level | | | | | mm mm mm | | |
|--------------|-----------|-----------------------|-----------------------|------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|------------------|---------------------|------------|------------|------------|
| p | c | $p_{\text{FWE-corr}}$ | $q_{\text{FDR-corr}}$ | k_E | p_{uncorr} | $p_{\text{FWE-corr}}$ | $q_{\text{FDR-corr}}$ | T | (Z_{E}) | p_{uncorr} | | | |
| 0.353 | 10 | 0.039 | 0.047 | 632 | 0.005 | 0.293 | 0.487 | 7.97 | 4.37 | 0.000 | -38 | 0 | 64 |
| | | 0.896 | 0.860 | 78 | 0.265 | 0.968 | 0.853 | 5.16 | 3.52 | 0.000 | -10 | 36 | 50 |
| | | 0.989 | 0.860 | 26 | 0.528 | 0.992 | 0.853 | 4.79 | 3.38 | 0.000 | -50 | -12 | 56 |
| | | 0.997 | 0.860 | 11 | 0.698 | 0.994 | 0.853 | 4.70 | 3.34 | 0.000 | -28 | 70 | -6 |
| | | 0.997 | 0.860 | 11 | 0.698 | 0.994 | 0.853 | 4.70 | 3.34 | 0.000 | -70 | -40 | -4 |
| | | 0.953 | 0.860 | 53 | 0.358 | 0.996 | 0.853 | 4.63 | 3.31 | 0.000 | -48 | 52 | -14 |
| | | 0.955 | 0.860 | 52 | 0.363 | 0.997 | 0.853 | 4.59 | 3.29 | 0.000 | -6 | 18 | 32 |
| | | 0.999 | 0.860 | 3 | 0.860 | 0.998 | 0.853 | 4.49 | 3.25 | 0.001 | -6 | 8 | -24 |
| | | 0.999 | 0.860 | 4 | 0.832 | 0.999 | 0.853 | 4.38 | 3.20 | 0.001 | -20 | 12 | 46 |
| | | 0.998 | 0.860 | 10 | 0.713 | 0.999 | 0.853 | 4.32 | 3.17 | 0.001 | -4 | 38 | 36 |

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar

Height threshold: $T = 4.14$, $p = 0.001$ (1.000)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (1.000)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 67.714$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 8.54$
FWEp: 10.893, FDRp: Inf, FWEc: 632, FDRc: 632

Degrees of freedom = [1.0, 10.0]
FWHM = 21.0 21.6 22.4 mm mm mm; 10.5 10.8 11.2 {voxels}
Volume: 4053792 = 506724 voxels = 382.7 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 1274.06 voxels)

Figura 4. 19. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-G (sin plus) en comparación con los controles sanos.

En los pacientes con criterio clínico de APP-S, en el análisis visual se observó un único patrón de metabolismo cerebral consistente en un hipometabolismo y atrofia selectivos de la región temporal anterior izquierda (Figura 4.20). En uno de los casos se observó hipometabolismo parietal izquierdo asociado. En el análisis individual mediante SPM, se observó un hipometabolismo temporal anterior en los tres casos (áreas 20, 21, 36 y 39, correspondientes a los giros temporal medio, inferior, uncus y parahipocámpico). En dos de ellos se observó un pequeño clúster en la región temporal anterior contralateral (área 21 de Brodmann, giro temporal medio). Uno de los casos, que asociaba un trastorno de conducta, asoció hipometabolismo en la región frontal medial izquierda. Otro de los casos asoció afectación parietal izquierda.

Utilizando una prueba de la t para dos muestras y con la edad como covariable, se compararon el grupo de pacientes con APP-S y el grupo de controles sanos. Se observaron varias regiones con un metabolismo inferior al grupo control en los pacientes con APP-S. Aquellas regiones cuyos clústers superaron los 50 vóxels pertenecieron todas al lóbulo temporal izquierdo, concretamente los giros parahipocámpico (área 36 de Brodmann), y giros fusiforme y uncus (área 20 de Brodmann). También se hallaron dos clústers, menores de 50 vóxels, en el lóbulo temporal derecho (áreas 20 y 38 de Brodmann) (Figura 4.21, Tabla 4.31).

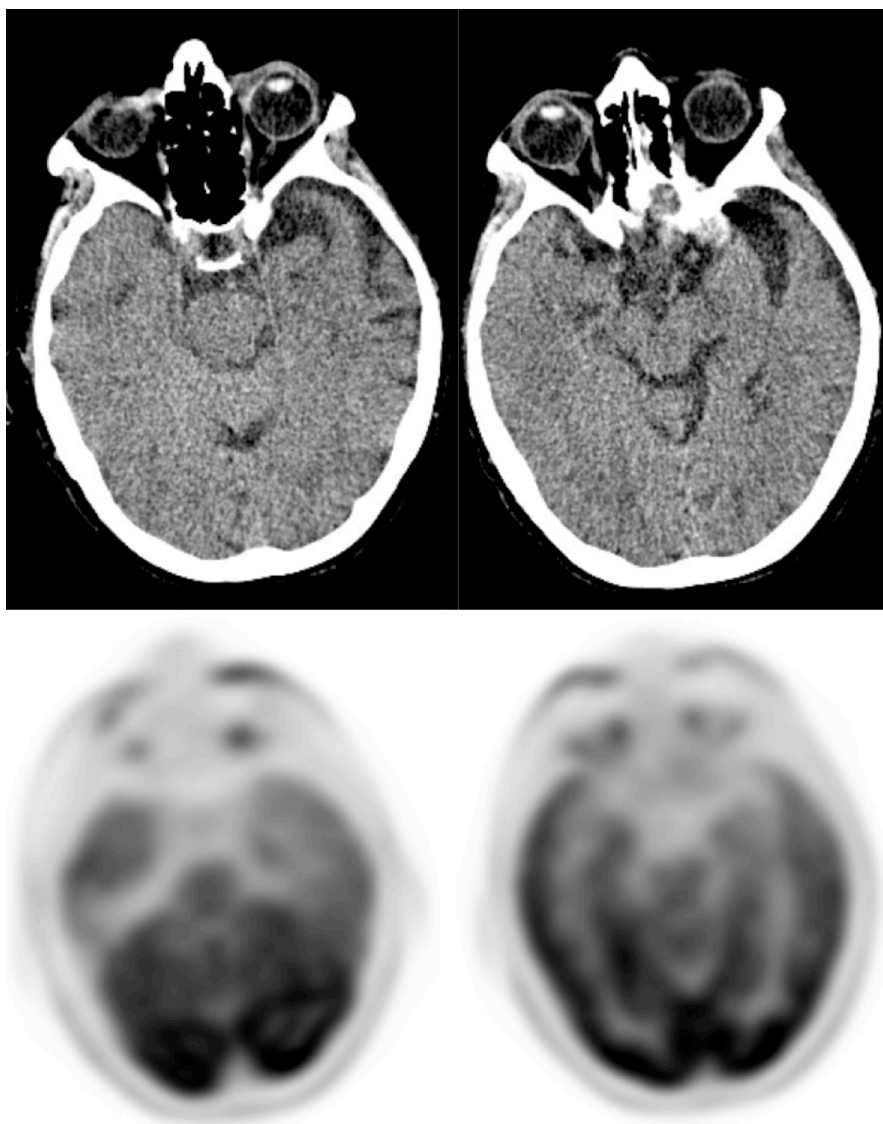
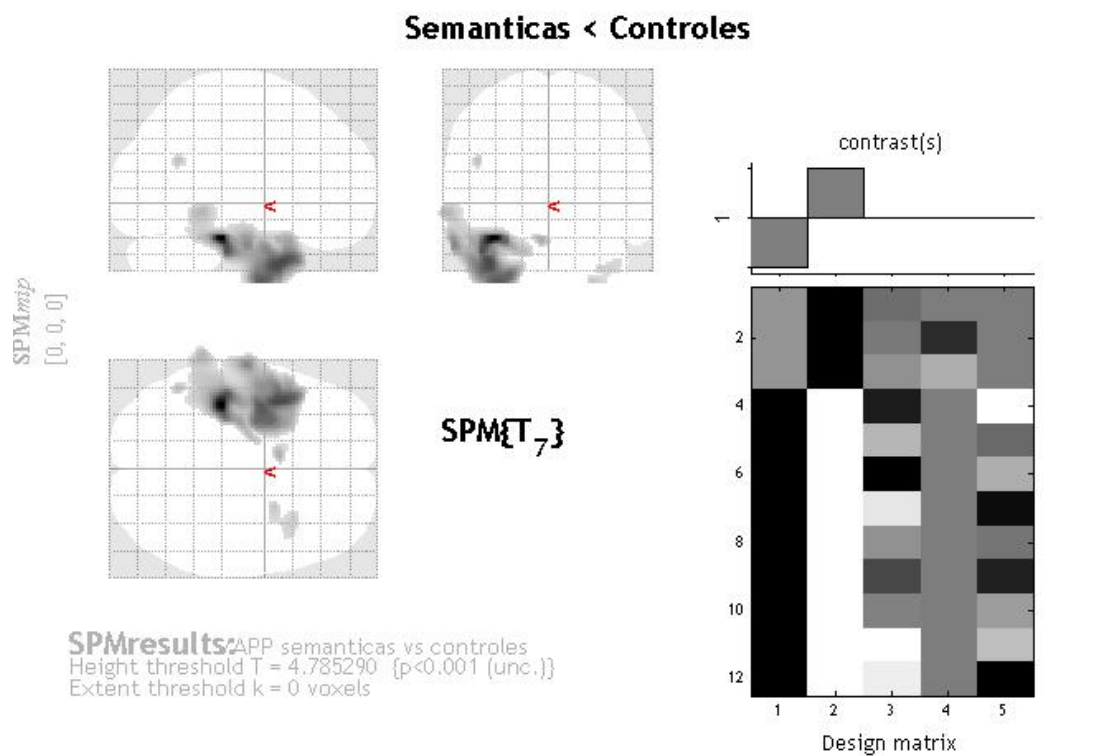


Figura 4. 20. Estudio de FDG-PET-TC de un paciente con APP-S. Se observa atrofia e hipometabolismo temporal izquierdo, predominantemente anterior.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

| set-level | | cluster-level | | | | peak-level | | | | | mm mm mm | | |
|--------------|----------|---------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|------------|------------|------------|
| p | c | p_{FWECor} | q_{FDRCor} | k_E | p_{uncor} | p_{FWECor} | q_{FDRCor} | T | (Z_{Ξ}) | p_{uncor} | | | |
| 0.999 | 4 | 0.000 | 0.000 | 5356 | 0.000 | 0.042 | 0.076 | 20.51 | 5.24 | 0.000 | -38 | -30 | -24 |
| | | | | | | 0.238 | 0.090 | 14.98 | 4.82 | 0.000 | -40 | 6 | -40 |
| | | | | | | 0.280 | 0.090 | 14.27 | 4.76 | 0.000 | -44 | -26 | -30 |
| | | 0.978 | 0.372 | 45 | 0.279 | 0.924 | 0.308 | 8.16 | 3.94 | 0.000 | -6 | 8 | -26 |
| | | 0.998 | 0.442 | 23 | 0.442 | 0.990 | 0.400 | 6.88 | 3.68 | 0.000 | -48 | -58 | 24 |
| | | 0.763 | 0.212 | 105 | 0.106 | 0.996 | 0.448 | 6.46 | 3.58 | 0.000 | 26 | 4 | -50 |
| | | | | | | 1.000 | 0.569 | 5.83 | 3.41 | 0.000 | 34 | 16 | -42 |

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar

| | |
|---|--|
| Height threshold: $T = 4.79$, $p = 0.001$ (1.000) | Degrees of freedom = [1.0, 7.0] |
| Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (1.000) | FWHM = 20.9 20.5 21.6 mm mm mm; 10.4 10.3 10.8 {voxels} |
| Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 41.498$ | Volume: 4048088 = 506011 voxels = 419.7 resels |
| Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 13.60$ | Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 1160.05 voxels) |
| FWEp: 19.968, FDRp: Inf, FWEc: 5356, FDRc: 5356 | |

Figura 4. 21. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-S en comparación con los controles sanos.

Tabla 4.31. Clústers con menor metabolismo en el grupo de APP-S en comparación con el grupo de controles sanos.

| Condiciones del análisis | | | | | | Test estadístico: prueba de la <i>t</i> para 2 muestras independientes. | | | | |
|--|-----|-----|--------------------------|-----|-----|---|-----------------------------|------------------|-----------------|--|
| | | | | | | Afasias semánticas: 3 casos (10, 15, 67). | | | | |
| | | | | | | Controles: 9 casos (23, 48, 59, 63, 66, 68, 80, 83, 97) | | | | |
| | | | | | | Covariado por Edad. | | | | |
| Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | B A | Giro | Lado | Lóbulo | |
| -38 | -30 | -24 | -36 | -31 | -17 | 36 | Parahipocámpico | Izquierdo | Límbico | |
| -40 | 6 | -40 | -39 | 0 | -32 | 20 | Uncus | Izquierdo | Límbico | |
| -44 | -26 | -30 | -41 | -28 | -22 | 20 | Fusiforme | Izquierdo | Temporal | |
| -6 | 8 | -26 | -6 | 4 | -20 | 25 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | |
| -48 | -48 | 24 | -47 | -47 | 25 | 40 | Lobulillo parietal inferior | Izquierdo | Parietal | |
| 26 | 4 | -50 | 25 | -1 | -40 | 20 | No definido. | Derecho | Límbico | |
| 34 | 16 | -42 | 33 | 9 | -33 | 38 | Temporal superior | Derecho | Temporal | |
| En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxels. Las zonas de menor metabolismo se concentran en el lóbulo temporal izquierdo. | | | | | | | | | | |

En los pacientes con APP-L, en el análisis visual se observaron los siguientes patrones de metabolismo cerebral (Fig.4.22):

- Hipometabolismo parieto-temporal izquierdo en 10 casos. En uno de ellos asociado a hipometabolismo occipital izquierdo, y en tres de ellos con extensión del hipometabolismo al lado derecho, aunque con predominio izquierdo.
- Hipometabolismo parieto-temporo-frontal izquierdo en 4 casos, generalmente con predominio de la afectación parieto-temporal.
- Hipometabolismo temporal izquierdo en 1 caso.

En el análisis individual mediante SPM, los patrones hallados fueron:

- Hipometabolismo parieto-temporal izquierdo en 11 casos. En uno de ellos asociado a hipometabolismo occipital izquierdo, y en 5 de ellos con pequeños clústers a nivel frontal izquierdo.
- Hipometabolismo temporal anterior izquierdo en 2 casos, en uno de ellos con extensión a temporal anterior derecho y parietal izquierdo.
- Hipometabolismo fronto-temporo-parietal izquierdo en 1 caso.
- Hipometabolismo frontal bilateral de predominio derecho en 1 caso.

Utilizando una prueba de la *t* para dos muestras y con la edad como covariable, se compararon mediante el programa SPM el grupo de pacientes con APP-L y el grupo de controles sanos. Todas las regiones con menor metabolismo cerebral en el grupo de

APP-L, estadísticamente significativas para una P no corregida $<0,001$, se hallaron en el hemisferio izquierdo. Las regiones con clústers que superaron los 50 vóxeles pertenecieron principalmente al lóbulo temporal izquierdo, en concreto en los giros temporal medio (áreas 21 y 38 de Brodmann), temporal inferior y fusiforme (áreas 20 y 37 de Brodmann) y temporal superior (área 38 de Brodmann) (Fig. 4.23, Tabla 4.32), extendiéndose en parte al lóbulo parietal izquierdo (giro supramarginal, área 40).

Por otra parte, en los dos pacientes con subtipo clínico indeterminado el análisis visual y mediante SPM fue normal.

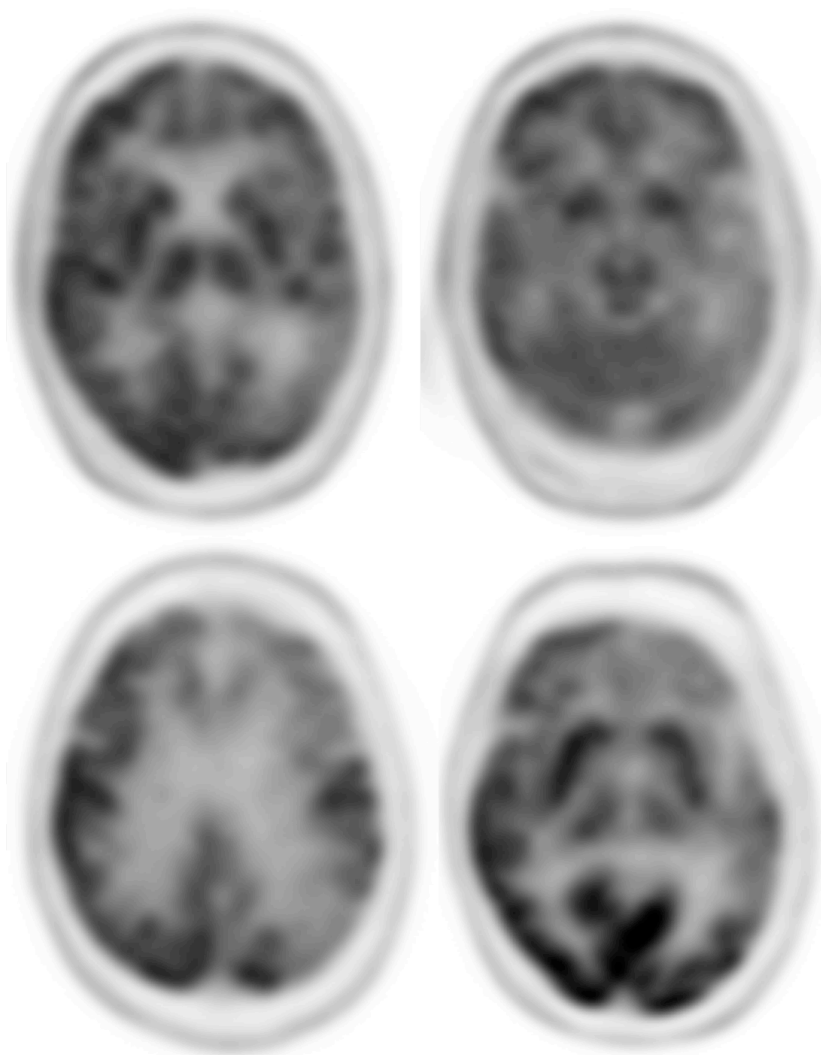
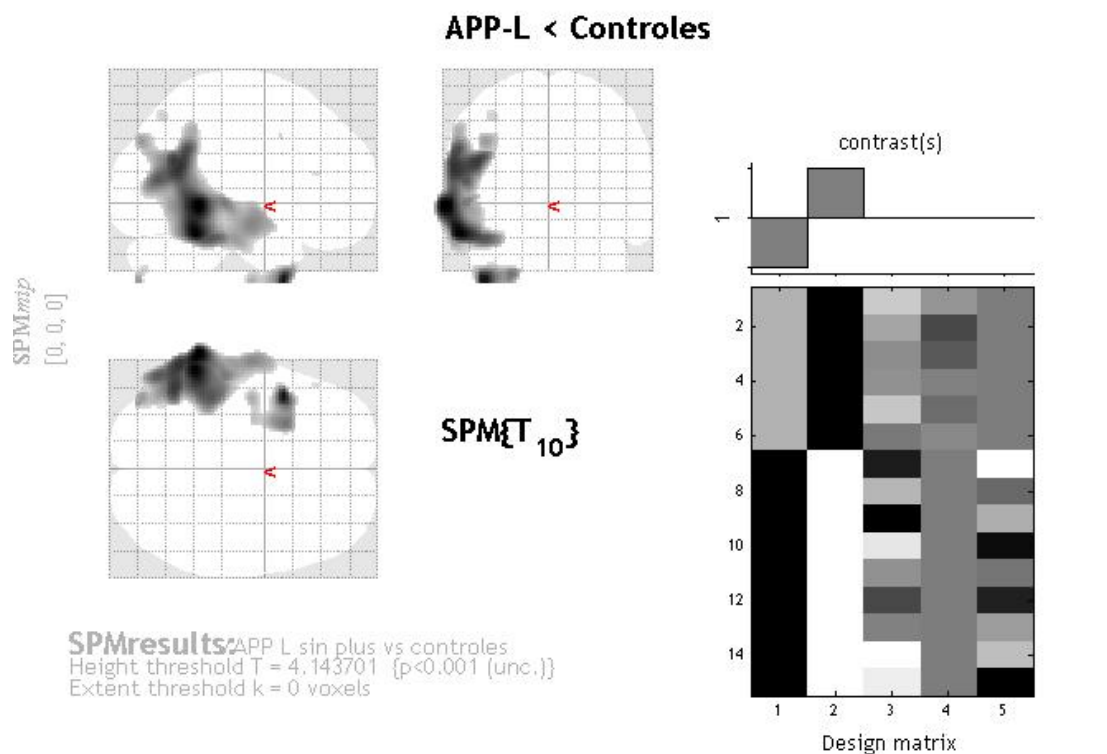


Figura 4. 22. Estudio de FDG-PET de dos pacientes con APP-L. El primero (imágenes fila superior) muestra hipometabolismo en región temporo-parietal izquierda. El segundo (imágenes fila inferior) muestra hipometabolismo parieto-temporal izquierdo, así como frontal izquierdo.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

| set-level | | cluster-level | | | | peak-level | | | | | mm mm mm | | |
|--------------|----------|---------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|------------|------------|------------|
| p | c | p_{FWECor} | q_{FDRCor} | k_E | p_{uncor} | p_{FWECor} | q_{FDRCor} | T | (Z_{Ξ}) | p_{uncor} | | | |
| 0.845 | 6 | 0.000 | 0.000 | 6360 | 0.000 | 0.538 | 0.685 | 6.90 | 4.10 | 0.000 | -68 | -44 | -4 |
| | | | | | | 0.569 | 0.685 | 6.79 | 4.07 | 0.000 | -58 | -46 | -20 |
| | | | | | | 0.752 | 0.685 | 6.18 | 3.88 | 0.000 | -62 | -58 | 18 |
| | | 0.089 | 0.033 | 495 | 0.011 | 0.623 | 0.685 | 6.61 | 4.01 | 0.000 | -44 | 10 | -50 |
| | | | | | | 0.930 | 0.750 | 5.43 | 3.63 | 0.000 | -26 | 12 | -46 |
| | | | | | | 0.992 | 0.820 | 4.76 | 3.36 | 0.000 | -42 | -10 | -50 |
| | | 0.991 | 0.930 | 23 | 0.558 | 0.985 | 0.761 | 4.92 | 3.43 | 0.000 | -38 | -84 | -50 |
| | | | | | | 0.999 | 0.969 | 4.28 | 3.16 | 0.001 | -44 | -80 | -44 |
| | | 0.995 | 0.930 | 16 | 0.633 | 0.999 | 0.969 | 4.32 | 3.17 | 0.001 | -38 | -68 | 52 |
| | | 1.000 | 0.930 | 1 | 0.930 | 0.999 | 0.969 | 4.31 | 3.17 | 0.001 | -40 | 8 | 40 |
| | | 0.999 | 0.930 | 2 | 0.892 | 1.000 | 0.987 | 4.16 | 3.10 | 0.001 | -50 | 30 | 16 |

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar

Height threshold: $T = 4.14$, $p = 0.001$ (1.000)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (1.000)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 68.683$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 8.43$
FWEp: 10.870, FDRp: Inf, FWEC: 6360, FDRc: 495

Degrees of freedom = [1.0, 10.0]
FWHM = 21.6 21.3 22.5 mm mm mm; 10.8 10.7 11.2 {voxels}
Volume: 4054504 = 506813 voxels = 377.3 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 1292.29 voxels)

Figura 4. 23. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-L (sin plus) en comparación con controles sanos.

Tabla 4.32. Clústers con menor metabolismo en el grupo de APP-L en comparación con el grupo de controles sanos. Se excluyen las formas *plus* de APP.

| Condiciones del análisis | | Test estadístico: prueba de la <i>t</i> para 2 muestra independientes. | | | | | | | |
|--------------------------|-----|--|-----------------------|-----|-----|----|---|------------------|-----------------|
| | | Afasias logopénicas: 6 casos (27, 31, 36, 39, 56, 79). | | | | | | | |
| | | Controles: 9 casos (23, 48, 59, 63, 66, 68, 80, 83, 97) | | | | | | | |
| | | Covariado por Edad. | | | | | | | |
| Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | BA | Giro | Lado | Lóbulo |
| -68 | -44 | -4 | -64 | -44 | 1 | 21 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal |
| -58 | -46 | -20 | -54 | -47 | -13 | 20 | Temporal inferior | Izquierdo | Temporal |
| -62 | -58 | -18 | -59 | -59 | -10 | 37 | Temporal inferior | Izquierdo | Temporal |
| -44 | 10 | -50 | -43 | 3 | -42 | 38 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal |
| -26 | 12 | -46 | -26 | 6 | -38 | 38 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal |
| -42 | -10 | -50 | -41 | -14 | -41 | 20 | Temporal inferior | Izquierdo | Temporal |
| -38 | -84 | -50 | -38 | -86 | -39 | - | Lóbulo semilunar inferior, lóbulo posterior | Izquierdo | Cerebelo |
| -44 | -80 | -44 | -44 | -82 | -34 | - | Pirámide, Lóbulo posterior | Izquierdo | Cerebelo |
| -38 | -68 | 52 | -38 | -64 | 48 | - | Lobulillo parietal superior | Izquierdo | Parietal |
| -40 | 8 | 40 | -39 | 8 | 37 | 9 | Precentral | Izquierdo | Frontal |
| -50 | 30 | 16 | -49 | 28 | 16 | 46 | Frontal inferior | Izquierdo | Frontal |

En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxels. Las zonas de menor metabolismo se concentran en los lóbulos temporal y parietal izquierdo, en una localización posterior respecto a la APP semántica.

En los análisis mostrados previamente puede observarse que en los 3 grupos de APP los clústers de hipometabolismo se localizaron en el hemisferio izquierdo, siendo la APP-S el único subtipo en que se hallaron dos clústers de pequeño tamaño (<50 vóxels) en el hemisferio derecho. Por otra parte, cada variante clínica mostró una topografía diferente en la distribución del metabolismo cerebral. Así, en la APP-G el hipometabolismo fue predominantemente frontal izquierdo, en la APP-S temporal anterior izquierdo y en la APP-L temporal medio y parietal izquierdo. En la figura 4.24 se representa la topografía del hipometabolismo de las 3 tipos de APP a partir de los resultados obtenidos de los mapas SPM.

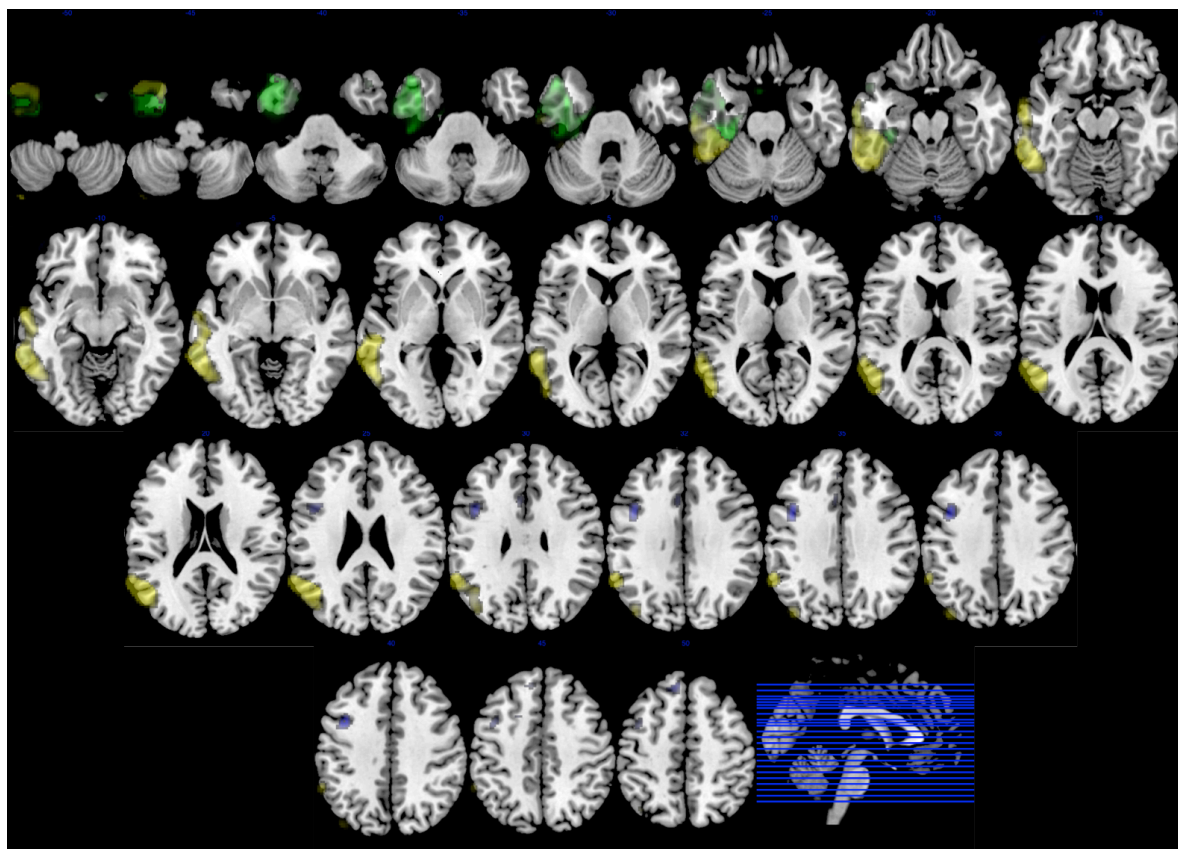


Figura 4. 24. Topografía de las tres variantes de APP. Imagen superpuesta sobre Resonancia Magnética a partir de los análisis realizados con SPM. Orientación neurológica. Se muestran las regiones con menor metabolismo en los grupos de APP-G (azul, frontal izquierda), APP-S (verde, temporal anterior izquierda) y APP-L (amarillo, temporoparietal izquierda), en comparación con controles sanos.

Con el fin de conocer la utilidad diagnóstica de los nuevos criterios clínicos de distinción entre tipos de APP, se utilizó como diagnóstico de referencia el patrón de hipometabolismo hallado mediante el análisis estadístico de vóxeles resultante de la comparación de cada uno de los pacientes de forma individual con el grupo de controles sanos, estableciendo un nivel de significación de $P < 0,001$. En la tabla 4.33. se muestra el estudio de la clasificación clínica como prueba diagnóstica de forma global. Se consideraron verdaderos positivos aquellos casos en que tras la aplicación de los criterios diagnósticos se hizo el diagnóstico clínico de un tipo de APP y en el análisis de SPM la localización fue la esperada para ese tipo de APP, teniendo en cuenta también los patrones de neuroimagen reseñados en los criterios. De este modo, se halló una sensibilidad de 96,1% y una especificidad de 33,3% (Tabla 4.33).

Tabla 4.33. Estudio de la clasificación clínica según los nuevos criterios como test diagnóstico en los tipos de APP, considerando el análisis de PET con SPM como gold standard.

| | | PET SPM | | Suma |
|---|----------|----------|----------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| Clasificación clínica | Positivo | 25 | 4 (#) | 29 |
| | Negativo | 1 (+) | 2 | 3 |
| Suma | | 26 | 6 | 32 |
| Sensibilidad: | | | | 96,1% |
| Especificidad: | | | | 33,3% |
| Valor predictivo positivo: | | | | 86,2% |
| Valor predictivo negativo: | | | | 66,6% |
| (+) Paciente nº30 (no cumplía el criterio de repetición) | | | | |
| (#) De los 4 falsos positivos, hay 2 casos que son incongruencias en la variante de APP (el tipo clínico fue distinto del tipo hallado en PET) y 2 en que no se encontraron hallazgos compatibles con ningún tipo de APP en PET. | | | | |

Se consideraron asimismo cada uno de los tipos clínicos de APP por separado. Se analizó, por tanto, la validez de los criterios de cada uno de los tipos de APP, considerando como patrón oro el resultado del análisis estadístico basado en vóxels de FDG-PET. En la APP agramatical se halló una sensibilidad de 91,6%, una especificidad de 100%, un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 95,2% (Tabla 4.34.). En el caso de la APP-S, la sensibilidad fue de 60%, la especificidad de 100%, el valor predictivo positivo de 100% y el valor predictivo negativo de 93,1% (Tabla 4.35.). Por último, en el caso de la APP-L, la sensibilidad en la muestra fue de 91,6%, la especificidad de 94,4%, el valor predictivo positivo de 78,5% y el valor predictivo negativo de 94,4% (Tabla 4.36.).

Tabla 4.34. Estudio de la clasificación clínica como test diagnóstico en los tipos de APP, tomando el análisis de PET con SPM como gold standard. Estudio del diagnóstico APP-G

| | | PET SPM | | Suma |
|----------------------------|----------|---------|----------|-------|
| | | APP-G | No APP-G | |
| Clasificación clínica | APP-G | 11 | 1 | 12 |
| | No APP-G | 0 | 20 | 20 |
| Suma | | 11 | 21 | 32 |
| Sensibilidad: | | | | 91,6% |
| Especificidad: | | | | 100% |
| Valor predictivo positivo: | | | | 100% |
| Valor predictivo negativo: | | | | 95,2% |

Tabla 4.35. Estudio de la clasificación clínica como test diagnóstico en los tipos de APP, tomando el análisis de PET con SPM como gold standard. Estudio del diagnóstico APP-S

| | | PET SPM | | Suma |
|----------------------------|----------|---------|----------|-------|
| | | APP-S | No APP-S | |
| Clasificación clínica | APP-S | 3 | 0 | 3 |
| | No APP-S | 2 | 27 | 29 |
| Suma | | 5 | 27 | 32 |
| Sensibilidad: | | | | 60% |
| Especificidad: | | | | 100% |
| Valor predictivo positivo: | | | | 100% |
| Valor predictivo negativo: | | | | 93,1% |

Tabla 4.36. Estudio de la clasificación clínica como test diagnóstico en los tipos de APP, tomando el análisis de PET con SPM como gold standard. Estudio del diagnóstico APP-L.

| | | PET SPM | | Suma |
|----------------------------|----------|---------|----------|-------|
| | | APP-L | No APP-L | |
| Clasificación clínica | APP-L | 11 | 3 | 14 |
| | No APP-L | 1 | 17 | 18 |
| Suma | | 12 | 20 | 32 |
| Sensibilidad: | | | | 91,6% |
| Especificidad: | | | | 94,4% |
| Valor predictivo positivo: | | | | 78,5% |
| Valor predictivo negativo: | | | | 94,4% |

4.2.9. Metabolismo cerebral en la APP plus y formas evolucionadas.

Se compararon los pacientes con APP y APP plus agrupados por variante clínica de APP y evolución. Se compararon en primer lugar las formas APP-G plus con parkinsonismo con los controles sanos (Tabla 4.37). En el grupo de APP-G se excluyó uno de los pacientes del análisis por presentar una afasia cruzada.

También se compararon los pacientes con APP-G y los pacientes con APP-G plus con parkinsonismo, obteniéndose 3 clústers de vóxels en el giro frontal medio derecho (área 6 de Brodmann) (Figuras 4.25. y 4.26). No se observaron en cambio regiones con mayor metabolismo en el grupo de APP-G plus con parkinsonismo.

Se compararon asimismo los pacientes con APP-G y aquellos con degeneración corticobasal y afasia no fluente (4 casos). Dos de ellos fueron pacientes con diagnóstico previo de APP-G y los otros dos fueron pacientes con un cuadro generalizado de inicio.

En los pacientes con degeneración corticobasal y afasia no fluente se observaron varios clústers de menor metabolismo cerebral en el giro frontal medio derecho principalmente, así como en otras regiones del lóbulo frontal derecho (Tabla 4.38). En cambio, en ninguna región el metabolismo fue superior en los pacientes con APP-G plus.

De forma similar, los pacientes con parálisis supranuclear progresiva asociada a afasia no fluente (uno de ellos APP plus) tuvieron menor metabolismo cerebral en los giro frontal superior, medio e inferior derechos. En cambio, no se observó ningún clúster con más de 50 vóxels cuando se analizaron las regiones con mayor metabolismo en el grupo de parálisis supranuclear progresiva con afasia (Tabla 4.39).

| Tabla 4.37. Clústers con menor metabolismo en el grupo de APP con parkinsonismo comparado con el grupo de controles sanos. | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------|---|-----|-----------------------|-----|-----|-----|-----------------------------|-----------|----------|------|------|
| Condiciones del análisis | | Test estadístico: prueba de la <i>t</i> para 2 muestras independientes. | | | | | | | | | | |
| | | APP-G con parkinsonismo: 4 casos (5, 7, 14, 38). | | | | | | | | | | |
| | | Controles sanos: 9 casos (23, 48, 59, 63, 66, 68, 80, 83, 97). | | | | | | | | | | |
| | | Sin covariantes. | | | | | | | | | | |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de degeneración corticobasal | | | | | | | | | | | | |
| k | Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | B A | Giro | Lado | Lóbulo | T | Z |
| 575 | -36 | 0 | 62 | -36 | 3 | 56 | 6 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 8,63 | 4,21 |
| | -40 | 8 | 40 | -39 | 8 | 37 | 9 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 7,01 | 3,86 |
| | -56 | 2 | 40 | -54 | 2 | 38 | 6 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 5,72 | 3,51 |
| 178 | 50 | 4 | 44 | 49 | 6 | 42 | 6 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 6,36 | 3,70 |
| 37 | 60 | 12 | 16 | 57 | 11 | 18 | 45 | Frontal inferior | Derecho | Frontal | 6,28 | 3,68 |
| 431 | -6 | 0 | 44 | -5 | 1 | 40 | 24 | Cingulado | Izquierdo | Límbico | 5,90 | 3,57 |
| | -6 | 6 | 56 | -5 | 9 | 51 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 5,73 | 3,52 |
| | 10 | 8 | 58 | 10 | 11 | 53 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,86 | 3,23 |
| 40 | -4 | -18 | -2 | -3 | -19 | 2 | - | Tálamo | Izquierdo | Sublobar | 5,42 | 3,42 |
| 80 | -18 | 0 | 68 | -18 | 4 | 61 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 5,41 | 3,41 |
| | -18 | 18 | 62 | -17 | 22 | 56 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 5,00 | 3,28 |
| 49 | 36 | 8 | 62 | 36 | 12 | 57 | 6 | Frontal medial | Derecho | Frontal | 5,38 | 3,40 |
| 10 | 24 | 40 | 50 | 24 | 42 | 46 | 8 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 5,03 | 3,29 |
| 13 | -32 | -62 | 62 | -32 | -58 | 56 | 7 | Lobulillo parietal superior | Izquierdo | Parietal | 5,02 | 3,28 |
| 29 | -28 | -78 | 46 | -28 | -74 | 42 | 19 | Precuneus | Izquierdo | Parietal | 4,86 | 3,23 |
| | -26 | -70 | 48 | -26 | -66 | 44 | 7 | Lobulillo parietal superior | Izquierdo | Parietal | 4,71 | 3,17 |
| 1 | -54 | -30 | 58 | -54 | -27 | 53 | 2 | Postcentral | Izquierdo | Parietal | 4,73 | 3,18 |
| 2 | -6 | -10 | 76 | -5 | -4 | 68 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,65 | 3,15 |
| 2 | 38 | -8 | 68 | 39 | -3 | 62 | 6 | Frontal medial | Derecho | Frontal | 4,62 | 3,13 |
| 5 | -44 | -54 | -38 | -42 | -56 | -29 | - | Tuber, lób. post. | Izquierdo | Cerebelo | 4,61 | 3,13 |
| En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxeles. Las zonas de menor metabolismo se concentran principalmente en el lóbulo frontal izquierdo (región frontal media, superior y precentral) y derecho (frontal medio e inferior). | | | | | | | | | | | | |

Tabla 4.38. Clústers con mayor y menor metabolismo en el grupo de APP-G comparado con el grupo de degeneración corticobasal con afasia no fluente.

| Test estadístico: prueba de la <i>t</i> para 2 muestras independientes. | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------------|------|-----|--|--------------------------|-----|----|-----------------------------|-----------|-----------|--------|------|---|
| Condiciones del análisis | | | | Afasias agramaticales: 6 casos (25, 28, 37, 38, 41, 94) | | | | | | | | | |
| | | | | Degeneración córtico-basal (con afasia): 4 casos (5, 11, 14 y 76). | | | | | | | | | |
| | | | | Sin covariantes. | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de degeneración corticobasal | | | | | | | | | | | | | |
| k | Coordenadas (x,y,z) MNI | | | | Coordenadas Talairach | | | B A | Giro | Lado | Lóbulo | T | Z |
| 550 | 42 | 0 | 58 | 42 | 3 | 54 | 6 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 14,94 | 4,54 | |
| | 38 | 10 | 54 | 38 | 13 | 50 | 6 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 13,41 | 4,40 | |
| | 52 | 10 | 58 | 52 | 13 | 54 | 6 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 7,74 | 3,67 | |
| 93 | 44 | -52 | 60 | 45 | -47 | 54 | 40 | Lobulillo parietal inferior | Derecho | Parietal | 11,74 | 4,23 | |
| 17 | 36 | -36 | 76 | 38 | -30 | 68 | 1 | Postcentral | Derecho | Parietal | 9,81 | 3,99 | |
| 67 | 8 | -46 | 14 | 8 | -45 | 16 | 29 | Cíngulo posterior | Derecho | Límbico | 9,58 | 3,96 | |
| 20 | 32 | 8 | 72 | 32 | 13 | 65 | 6 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 7,44 | 3,61 | |
| 34 | 44 | -84 | 36 | 45 | -80 | 35 | 19 | Occipital superior | Derecho | Occipital | 7,30 | 3,58 | |
| 37 | 20 | -8 | 74 | 21 | -2 | 66 | 6 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 7,03 | 3,53 | |
| 17 | 56 | 42 | 22 | 55 | 42 | 22 | 46 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 6,66 | 3,45 | |
| 26 | 68 | -18 | 46 | 67 | -15 | 43 | 6 | Precuneus | Derecho | Frontal | 6,56 | 3,43 | |
| 103 | 48 | 8 | 32 | 46 | 8 | 32 | 9 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 6,29 | 3,37 | |
| 8 | 36 | 28 | 26 | 35 | 28 | 26 | 9 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 6,22 | 3,35 | |
| 95 | 36 | 32 | 0 | 34 | 29 | 3 | 47 | Frontal inferior | Derecho | Frontal | 6,02 | 3,30 | |
| | 32 | 44 | 4 | 31 | 41 | 5 | 10 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 6,00 | 3,30 | |
| 26 | 12 | -54 | 48 | 12 | -51 | 44 | 7 | Precuneus | Derecho | Parietal | 5,95 | 3,29 | |
| 4 | 60 | 18 | 14 | 57 | 17 | 16 | 44 | Frontal inferior | Derecho | Frontal | 5,67 | 3,22 | |
| 4 | 52 | -36 | 58 | 53 | -32 | 53 | 40 | Postcentral | Derecho | Parietal | 5,46 | 3,16 | |
| 1 | 14 | 28 | 66 | 14 | 32 | 59 | 6 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 5,39 | 3,14 | |
| 1 | 10 | -38 | 48 | 10 | -35 | 44 | 7 | Precuneus | Derecho | Parietal | 5,30 | 3,12 | |
| 1 | 18 | 50 | -18 | 17 | 44 | -17 | 11 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 5,28 | 3,11 | |
| 1 | -26 | -54 | 58 | -26 | -50 | 52 | 7 | Precuneus | Izquierdo | Parietal | 5,26 | 3,11 | |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-G. | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | -34 | -102 | -14 | -33 | -99 | -7 | 18 | Occipital inferior | Izquierdo | Occipital | 7,68 | 3,66 | |
| 82 | 24 | 36 | -34 | 23 | 30 | -29 | 3 | Orbitario | Derecho | Frontal | 6,83 | 3,49 | |
| | 20 | 34 | -48 | 19 | 27 | -42 | - | No definido | - | - | 6,39 | 3,39 | |
| 21 | -66 | -62 | 22 | -65 | -60 | 23 | 39 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal | 6,65 | 3,45 | |
| 21 | -22 | 32 | -36 | -22 | 26 | -31 | 47 | Orbitario | Izquierdo | Frontal | 6,18 | 3,34 | |
| 6 | -54 | -72 | -42 | -54 | -75 | -33 | - | Pirámide, lóbulo posterior | Izquierdo | Cerebelo | 5,59 | 3,20 | |
| 2 | -48 | 46 | -18 | -47 | 41 | -14 | 47 | Frontal inferior | Izquierdo | Frontal | 5,29 | 3,11 | |
| 1 | -18 | -28 | -18 | -17 | -29 | -11 | - | Culmen, lóbulo anterior | Izquierdo | Cerebelo | 5,27 | 3,11 | |
| 1 | -34 | -100 | -18 | -34 | -98 | -10 | 18 | Occipital inferior | Izquierdo | Occipital | 5,23 | 3,10 | |
| En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxels. Destaca el menor metabolismo cerebral en el grupo de degeneración corticobasal en los lóbulos frontal y parietal derechos. | | | | | | | | | | | | | |

| Tabla 4.39. Clústers con mayor y menor metabolismo en el grupo de APP-G comparado con el grupo de pacientes con parálisis supranuclear progresiva y afasia no fluente. | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------|-----|-----|---|-----|-----|-----|----------------------------------|-----------|-----------|------|------|
| Condiciones del análisis | | | | Test estadístico: prueba de la <i>t</i> para 2 muestras independientes. | | | | | | | | |
| | | | | Afasias agramaticales: 6 casos (25, 28, 37, 38, 41, 94) | | | | | | | | |
| | | | | PSP (con afasia): 4 casos (7, 32, 45, 70) | | | | | | | | |
| | | | | Sin covariantes. | | | | | | | | |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de parálisis supranuclear progresiva. | | | | | | | | | | | | |
| k | Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | B A | Giro | Lado | Lóbulo | T | Z |
| 88 | 28 | 26 | 60 | 28 | 30 | 55 | 8 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 10,4 | 4,07 |
| 11 | 36 | -38 | 76 | 38 | -33 | 68 | 1 | Postcentral | Derecho | Frontal | 8,20 | 3,75 |
| 11 | 0 | -38 | 78 | 0 | -33 | 69 | 6 | Lóbulo paracentral | Izquierdo | Frontal | 7,38 | 3,60 |
| 15 | 64 | -2 | 26 | 61 | -2 | 27 | 6 | Precentral | Derecho | Frontal | 6,91 | 3,51 |
| 112 | 38 | 30 | 6 | 36 | 28 | 8 | 45 | Frontal inferior | Derecho | Frontal | 6,53 | 3,42 |
| | 32 | 44 | 0 | 31 | 41 | 1 | - | Sustancia blanca frontal derecha | Derecho | Frontal | 6,29 | 3,37 |
| | 34 | 30 | 18 | 33 | 29 | 18 | | Sustancia blanca frontal derecha | Derecho | Frontal | 5,55 | 3,18 |
| 77 | 32 | 24 | 36 | 31 | 25 | 34 | 9 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 6,46 | 3,41 |
| | 20 | 24 | 36 | 20 | 25 | 34 | 32 | Cingulado | Derecho | Frontal | 5,91 | 3,28 |
| 4 | 64 | 12 | -4 | 57 | 9 | 1 | 22 | Temporal superior | Derecho | Frontal | 5,84 | 3,26 |
| 12 | 52 | 10 | 56 | 52 | 13 | 52 | 6 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 5,66 | 3,22 |
| 53 | -34 | 40 | 76 | -33 | 44 | 67 | - | No definido | | | 5,64 | 3,21 |
| 4 | 10 | 28 | 68 | 10 | 32 | 61 | 6 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 5,55 | 3,19 |
| Regiones con mayor metabolismo en el grupo de parálisis supranuclear progresiva. | | | | | | | | | | | | |
| 43 | -20 | -30 | -36 | -19 | -31 | -27 | - | Lóbulo anterior cerebelo | Izquierdo | Cerebelo | 7,68 | 3,66 |
| 39 | -42 | -72 | 8 | -42 | -71 | 11 | 19 | Fusiforme | Izquierdo | Occipital | 6,67 | 3,46 |
| 6 | 26 | 30 | -34 | 25 | 24 | -28 | 5 | Orbital | Derecho | Frontal | 5,96 | 3,29 |
| 1 | -44 | -70 | 60 | -44 | -65 | 55 | 7 | Lobulillo parietal superior | Izquierdo | Parietal | 5,66 | 3,21 |
| En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxeles. Se observa un menor metabolismo cerebral en los pacientes con PSP en la región frontal derecha. | | | | | | | | | | | | |

Por otra parte, al comparar el grupo de pacientes con APP-G con el grupo con APP-G que había desarrollado enfermedad de motoneurona, se observó que los pacientes con APP-G y ELA tenían menor metabolismo cerebral en la región temporal anterior (coordenadas MNI [-28, 14, -32] correspondientes al área 38 de Brodmann, giro temporal superior; y coordenadas [-46, -28, -36] correspondientes al área 20 de Brodmann en el giro fusiforme izquierdos (Figuras 4.25. y 4.27). Cuando se realizó el contraste de hipótesis inverso (regiones con mayor metabolismo en el grupo de APP G ELA) ningún clúster tuvo más de 50 vóxeles.

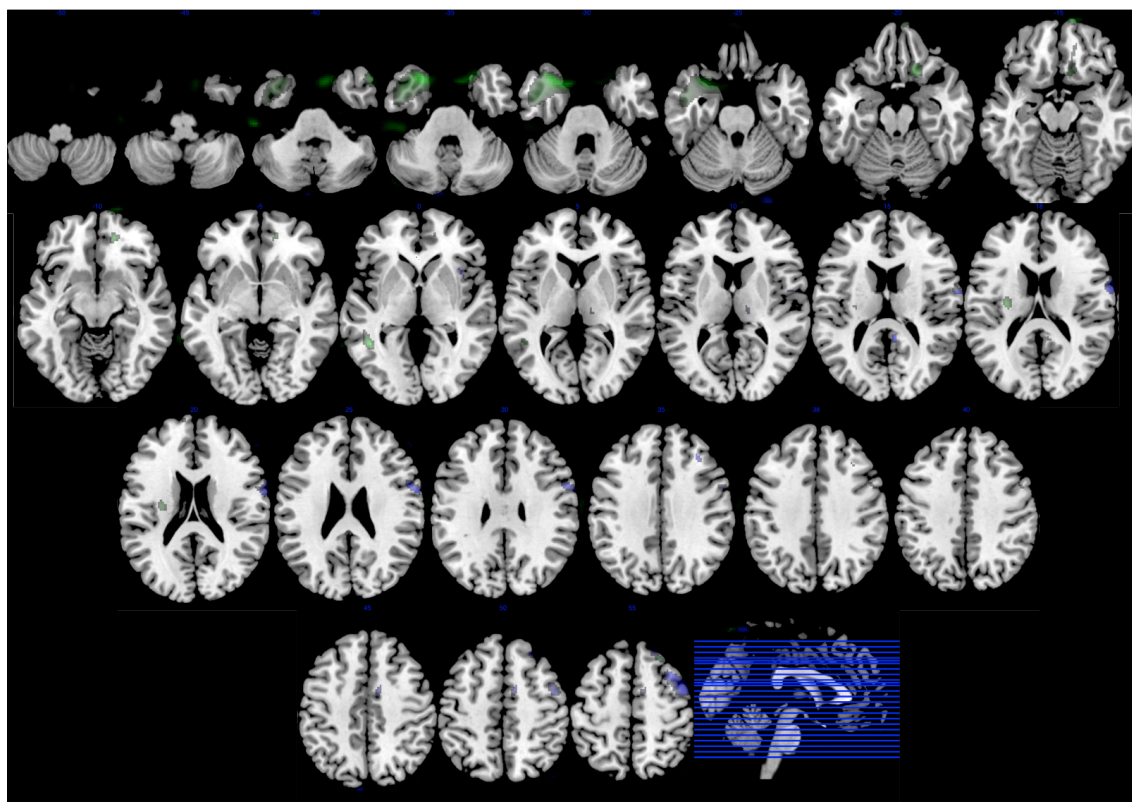
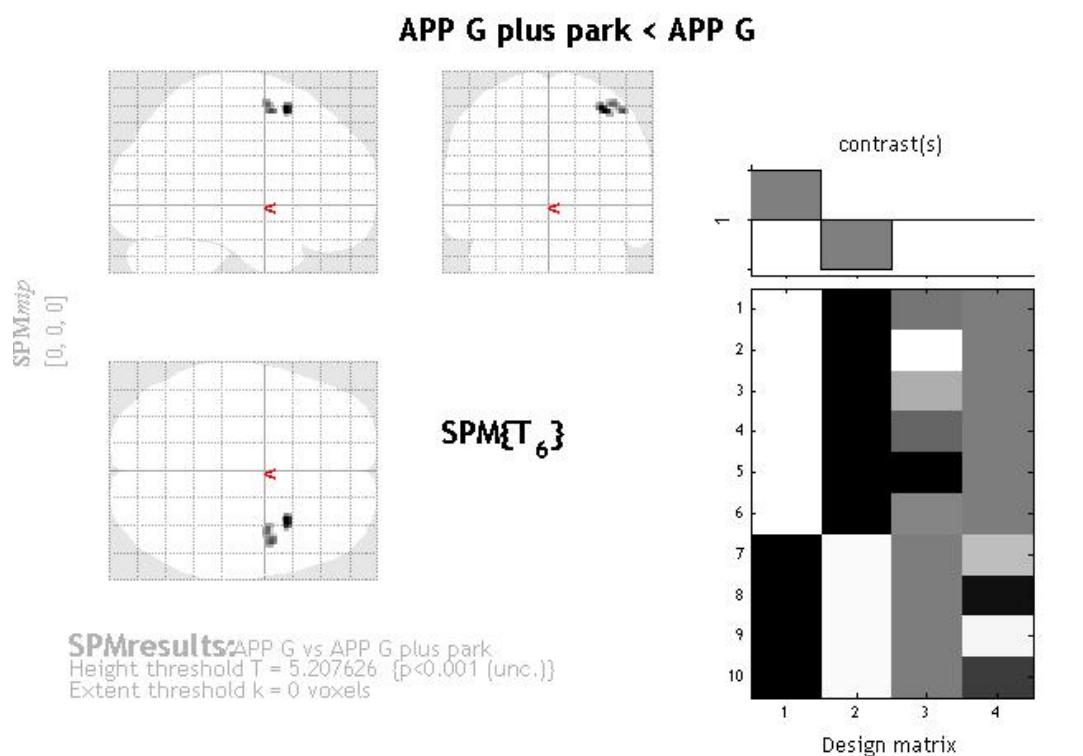


Figura 4. 25. Topografía de la APP-G plus. Imagen superpuesta sobre Resonancia Magnética a partir de los análisis realizados con SPM. Orientación neurológica. En verde se representan las regiones de menor metabolismo en los pacientes con APP-G plus con ELA (temporal anterior izquierdo); en azul, los pacientes con APP-G plus con parkinsonismo (frontal derecho), en comparación con APP-G (sin plus).



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

| set-level | | cluster-level | | | | peak-level | | | | | mm mm mm | | |
|--------------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|------------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|
| p | c | $p_{\text{FWE-corr}}$ | $q_{\text{FDR-corr}}$ | k_E | p_{uncorr} | $p_{\text{FWE-corr}}$ | $q_{\text{FDR-corr}}$ | T | (Z_{E}) | p_{uncorr} | | | |
| 1.000 | 2 | 0.995 | 0.503 | 23 | 0.503 | 1.000 | 0.843 | 5.99 | 3.30 | 0.000 | 32 | 12 | 58 |
| | | 0.990 | 0.503 | 31 | 0.433 | 1.000 | 0.843 | 5.71 | 3.23 | 0.001 | 46 | 2 | 56 |
| | | | | | | 1.000 | 0.843 | 5.62 | 3.21 | 0.001 | 38 | 0 | 60 |

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar

| | |
|---|--|
| Height threshold: $T = 5.21$, $p = 0.001$ (1.000) | Degrees of freedom = [1.0, 6.0] |
| Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (1.000) | FWHM = 22.9 25.1 26.5 mm mm mm; 11.4 12.5 13.2 {voxels} |
| Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 53.748$ | Volume: 4072704 = 509088 voxels = 258.4 resels |
| Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 10.71$ | Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 1896.46 voxels) |
| FWEp: 26.366, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf | |

Figura 4. 26. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-G plus con parkinsonismo en comparación con APP-G (sin plus).

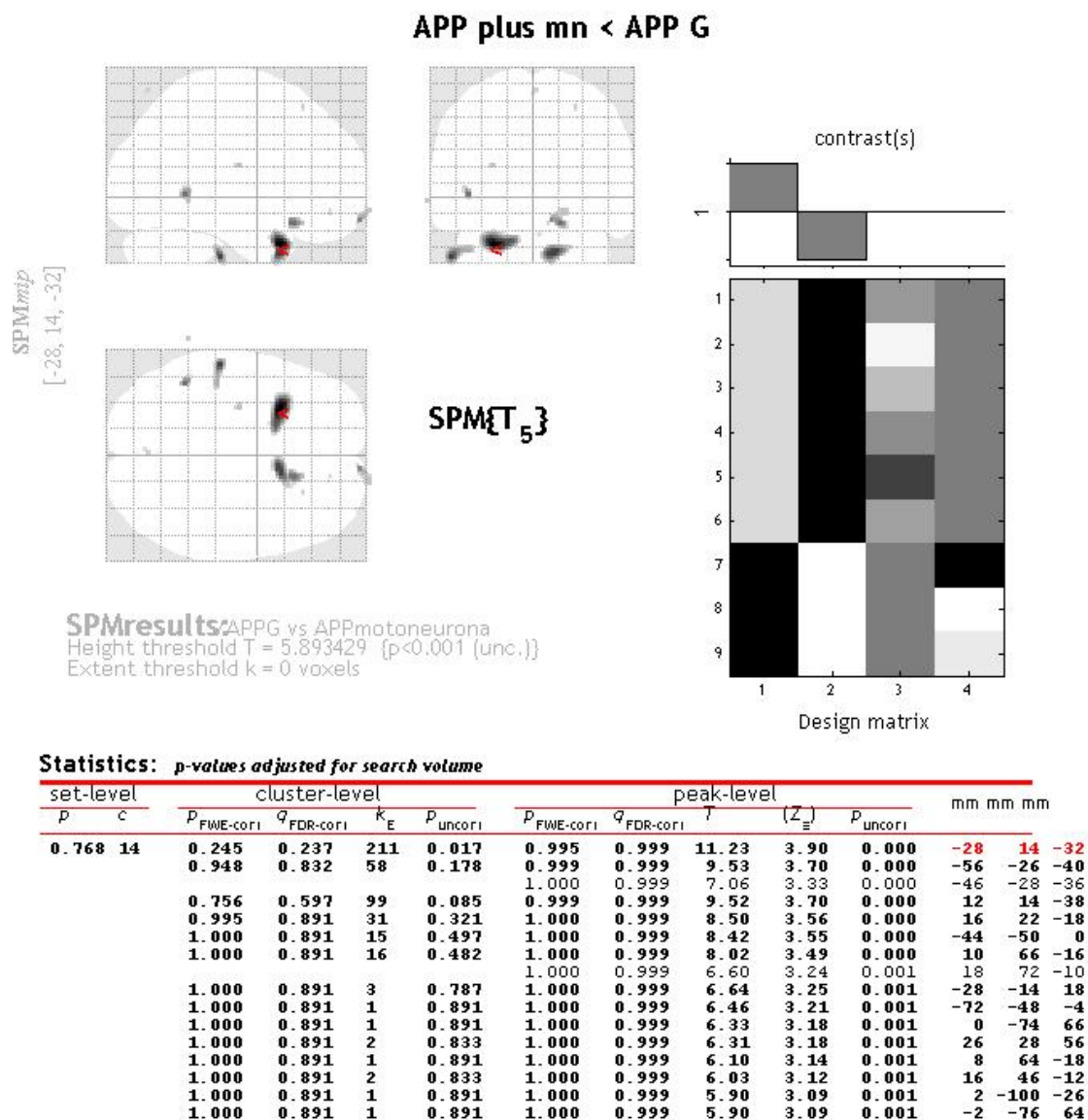


table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar

Height threshold: $T = 5.89$, $p = 0.001$ (1.000)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (1.000)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 34.064$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 16.55$
FWEp: 39.482, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 5.0]
FWHM = 22.2 24.2 25.1 mm mm mm; 11.1 12.1 12.6 (voxels)
Volume: 4071640 = 508955 voxels = 289.9 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 1689.76 voxels)

Figura 4. 27. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-G plus con enfermedad de motoneurona en comparación con el grupo de APP-G (sin plus).

De igual manera se compararon los pacientes con APP-L que persistían con el lenguaje como único déficit con aquellos con APP-L que habían progresado asociando un segundo déficit (mnésico, principalmente) o una demencia generalizada (APP-L plus). Los pacientes con APP-L presentaron un menor metabolismo en el hemisferio izquierdo, pero con cuatro clústers de pequeño tamaño, el mayor de ellos de 26 vóxels en el giro frontal medio izquierdo. En cambio, los pacientes con APP-L plus mostraron un metabolismo más reducido a nivel del lobulillo parietal inferior (coordenadas [64, -54, 48], área 40 de Brodmann), giros parahipocampal ([24, 2, -20]), uncus ([34, -6, -36, área 20]), subgiral ([46, -14, -26], área 20) y frontales medio ([26, 74, 12], área 10) y superior ([22, 74, 4], área 10) del hemisferio derecho (Figura 4.28).

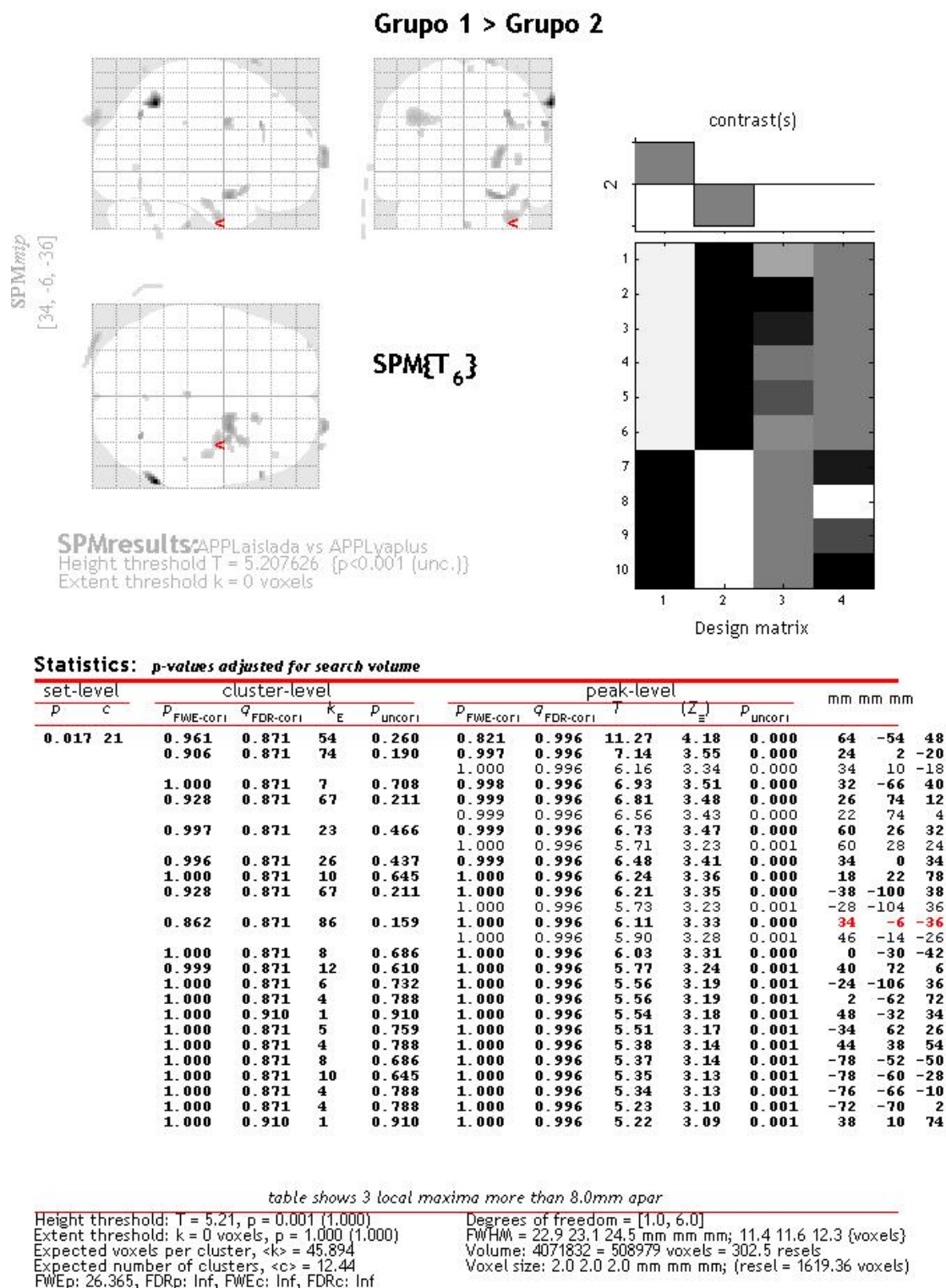


Figura 4. 28. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-L plus en comparación con el grupo de APP-L (sin plus).

4.2.10. Validez del análisis visual de FDG-PET en la APP.

Para el estudio de la validez del análisis visual de FDG-PET se consideró como gold standard el análisis de PET basado en vóxels utilizando SPM. En cada paciente se obtuvo la forma de APP considerando el análisis visual, por un lado, y la forma de APP teniendo en cuenta el análisis mediante SPM por otro. De los 32 pacientes con APP, en 27 casos las topografías encontradas por ambos métodos fueron concordantes, si bien en 3 de los 27 casos el análisis con SPM aportó información importante al discriminar entre patrones de superposición o añadir una topografía no detectada previamente con el análisis visual (casos 1, 15 y 27). En 4 casos en el análisis visual no se encontraron alteraciones (7, 37, 85) o las regiones hipometabólicas no fueron definitorias de un tipo de APP, pero sí se hallaron regiones compatibles con un tipo de APP en el análisis con SPM. Estos pacientes fueron considerados como falsos negativos del análisis visual, y en todos ellos el patrón hallado en el análisis con SPM fue compatible con la APP agramatical. Se halló un falso positivo (caso 30). Los verdaderos positivos fueron aquellos pacientes en que la forma de APP obtenida por ambos métodos coincidió, y los verdaderos negativos aquellos en que tanto el análisis visual como el análisis con SPM no encontraron alteraciones que definieran ningún tipo de APP (16, 25 y 54). Con estos datos se obtuvieron los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos mostrados en la tabla 4.40.

Tabla 4.40. Estudio del análisis visual de la PET como test diagnóstico en los tipos de APP, tomando el análisis de PET con SPM como gold standard.

| | | PET SPM | | Suma |
|----------------------------|----------|----------|----------|--------|
| | | Positivo | Negativo | |
| PET visual | Positivo | 24 | 1 | 25 |
| | Negativo | 4 | 3 | 7 |
| | Suma | 28 | 4 | 32 |
| Sensibilidad: | | | | 85,71% |
| Especificidad: | | | | 75% |
| Valor predictivo positivo: | | | | 96% |
| Valor predictivo negativo: | | | | 42,8%. |

En la tabla 4.41. se muestran los tipos de APP observados en cada paciente teniendo en cuenta el criterio clínico neurológico, los criterios de Gorno-Tempini y colaboradores, el análisis visual de FDG-PET y el análisis utilizando SPM.

Tabla 4.41. Resumen del diagnóstico clínico y de PET (análisis visual y estadístico basado en vóxeles) de cada paciente con APP.

| Paciente | Tipo clínico | Criterios clínicos | PET visual | PET SPM |
|----------|-------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | Logopénica vs Semántica | Logopénica | Logopénica vs Semántica | Semántica |
| 3 | Logopénica | Logopénica | Logopénica | Logopénica |
| 4 | Logopénica | Logopénica | Logopénica | Logopénica |
| 5 | Agramatical | Agramatical | Hemisférico | Hemisférico |
| 7 | Agramatical | Agramatical | No diagnóstico | Agramatical |
| 9 | Logopénica | Logopénica | Logopénica | Logopénica |
| 10 | Semántica | Semántica | Semántica | Semántica |
| 14 | Agramatical | Agramatical | Agramatical | Agramatical |
| 15 | Semántica | Semántica | Logopénica | Logopénica y Semántica |
| 16 | Indeterminada | Indeterminada | No diagnóstico | No diagnóstico |
| 25 | Agramatical | Agramatical | No diagnóstico | No diagnóstico |
| 27 | Logopénica | Logopénica | Logopénica | Logopénica y Semántica |
| 28 | Agramatical | Agramatical | Agramatical | Agramatical |
| 29 | Agramatical | Agramatical | Hemisférico | Hemisférico |
| 30 | Logopénica | Indeterminada | Logopénica | Logopénica |
| 31 | Logopénica | Logopénica | Logopénica | Logopénica |
| 36 | Logopénica | Logopénica | Logopénica | Logopénica |
| 37 | Agramatical | Agramatical | No diagnóstico | Agramatical |
| 38 | Agramatical | Agramatical | Hemisférico | Hemisférico |
| 39 | Logopénica | Logopénica | Logopénica | Logopénica |
| 40 | Logopénica | Logopénica | Logopénica (*) | No diagnóstico |
| 41 | Agramatical | Agramatical | No diagnóstico (+) | Agramatical |
| 49 | Logopénica | Logopénica | Logopénica | Logopénica |
| 52 | Agramatical | Agramatical | Agramatical y Semántica | Agramatical y Semántica |
| 54 | Indeterminada | Indeterminada | No diagnóstico | No diagnóstico |
| 56 | Logopénica | Logopénica | Semántica | Semántica |
| 60 | Logopénica | Logopénica | Hemisférico | Hemisférico |
| 67 | Semántica | Semántica | Semántica | Semántica |
| 71 | Logopénica | Logopénica | Logopénica | Logopénica |
| 79 | Logopénica | Logopénica | Logopénica | Logopénica |
| 85 | Agramatical | Agramatical | No diagnóstico | Agramatical y Semántica |
| 94 | Agramatical | Agramatical | Agramatical | Agramatical |

(*)Hipometabolismo parieto-temporal bilateral, así como prefrontal bilateral. Sugerente de EA, por lo que se considera compatible con APP logopénica. En mapa SPM: frontal bilateral, de predominio derecho.

(+)Hipometabolismo parieto-temporo-frontal bilateral.

La correlación entre el tipo clínico y el tipo esperado según el resultado de FDG-PET se muestra en las tablas 4.33, 4.34, 4.35 y 4.36. La correlación entre el análisis visual y mediante SPM se muestra en la tabla 4.40.

4.2.11. Metabolismo cerebral en las variantes de APP con diagnóstico con apoyo por imagen.

De acuerdo con los resultados del análisis visual y estadístico mediante SPM de cada uno de los pacientes, se seleccionaron aquellos pacientes en que la variante clínica de APP fue corroborada mediante el estudio de FDG-PET. Es decir, se seleccionaron aquellos pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos “apoyados por imagen” de cada una de las variantes de APP. Se excluyeron los pacientes 16, 25, 40, 54, esto es, aquéllos en que no se halló ninguna alteración compatible con una forma de APP en la neuroimagen funcional y aquéllos en que el tipo encontrado en la neuroimagen funcional no coincidió con el tipo clínico sospechado o el tipo clínico diagnosticado a partir de los criterios clínicos. Con los pacientes seleccionados se formaron los grupos de APP-G, APP-S y APP-L con apoyo de imagen. Se compararon en primer lugar con el grupo de controles sanos (Tabla 4.42), y posteriormente se compararon las formas clínicas entre ellas para conocer las regiones diferenciales entre las variantes (Tabla 4.43). Se compararon asimismo cada uno de los grupos de APP con los controles, excluyéndose las formas *plus*. Para todo ello se utilizó la prueba de la *t* para dos muestras independientes, añadiendo la edad como covariable al modelo estadístico.

El grupo de APP-G, excluyendo las formas *plus*, mostró un menor metabolismo en dos clústers de gran tamaño. El primero de ellos incluyó 1816 vóxels y alcanzó la máxima significación estadística a nivel de los giros frontal medio (área 6 de Brodmann) y precentral (áreas 6 y 9) izquierdos, extendiéndose principalmente por el giro frontal inferior (áreas 44 y 9), precentral (área 44) y frontal medio (áreas 43, 48 y 55). El segundo clúster, de localización más medial, incluyó 830 vóxels y alcanzó la máxima significación en el giro frontal superior (área 8), cíngulo anterior (área 32) y frontal medial (área 6). Cuando se incluyeron las formas de APP-G *plus* en el análisis, se observaron resultados similares, con afectación de las mismas áreas aunque con una extensión mayor (Figuras 4.28 y 4.29, y Tabla 4.43).

El grupo con APP-S mostró un menor metabolismo en la región temporal izquierda, en concreto en los giros temporal superior, medio e inferior, fusiforme y uncus (áreas 20, 21, 36 y 38 de Brodmann). Se observó asimismo un clúster en giro temporal superior y

uncus derechos, así como en giros frontal inferior y medial izquierdos (Figura 4.31, Tabla 4.42).

En el grupo de APP-L en comparación con controles se observó un menor metabolismo en la región temporal y parietal izquierda, en concreto en los giros fusiforme, temporal medio, temporal superior y supramarginal izquierdos, así como en el lobulillo parietal inferior (áreas 20, 21, 38 y 39), con los picos de significación en los giros temporal superior y medio. Incluyendo las formas *plus*, se observó una superposición de las mismas regiones, añadiendo en este último caso el lobulillo parietal superior (área 7), precuneus (área 7) y un pequeño clúster en el giro frontal medio izquierdos (área 8) (Tabla 4.42, Figuras 4.32 y 4.33).

Por otra parte, se compararon los grupos de pacientes con los diferentes tipos de APP, incluyendo los pacientes con APP plus. El grupo con APP-G mostró un menor metabolismo cerebral en comparación con el grupo de APP-S en los giros frontal superior, medio, inferior y precentral izquierdos, así como en cíngulo anterior derecho. Por el contrario, se observó un menor metabolismo en los giros temporal inferior, fusiforme y parahipocampal izquierdos, así como en el lóbulo posterior cerebeloso. Comparando APP-G y APP-L, los primeros presentaron menor metabolismo en los giros frontal medial, superior e inferior bilateral, y los segundos en región temporal y parietal izquierda. Por último, los pacientes con APP-S mostraron menor metabolismo en la región frontal inferior y uncus temporal izquierdos, así como temporal anterior derecha, en comparación con los pacientes con APP-L, los cuales presentaron menor metabolismo cerebral en la región temporal media y el lobulillo parietal superior izquierdo (Tabla 4.43).

Tabla 4.42. Comparación del metabolismo cerebral entre tipos de APP con diagnóstico con apoyo de imagen con controles sanos.

| | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----|-----|-----------|-----|-----|----|-----------------------------|-----------|----------|-------|------|
| Condiciones del análisis | Prueba de la t para 2 muestras independientes. | | | | | | | | | | | |
| | Grupo APP-G (sin <i>plus</i>): 5 casos (28, 37, 38, 41, 94) | | | | | | | | | | | |
| | Grupo APP-G (incluido <i>plus</i>): 11 casos (5, 7, 14, 28, 29, 37, 38, 41, 52, 85, 94) | | | | | | | | | | | |
| | Grupo APP-S: 5 casos (1, 10, 15, 56, 67) | | | | | | | | | | | |
| | Grupo APP-L (sin <i>plus</i>): 7 casos (27, 31, 36, 39, 49, 71, 79) | | | | | | | | | | | |
| | Grupo APP-L (incluido <i>plus</i>): 12 casos (3, 4, 9, 27, 30, 31, 36, 39, 49, 60, 71, 79) | | | | | | | | | | | |
| Controles sanos: 9 casos. | | | | | | | | | | | | |
| Covariado por Edad. | | | | | | | | | | | | |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-G (excluidas las formas <i>plus</i>). | | | | | | | | | | | | |
| k | MNI | | | Talairach | | | BA | Giro | Lado | Lóbulo | T | Z |
| | x | y | z | x | y | z | | | | | | |
| 1816 | -38 | 0 | 64 | -38 | 3 | 58 | 6 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 11,73 | 5,09 |
| | -40 | 8 | 40 | -39 | 8 | 37 | 9 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 7,35 | 4,22 |
| | -46 | -2 | 32 | -44 | -2 | 31 | 6 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 5,84 | 3,77 |
| 179 | -30 | 70 | -4 | -30 | 66 | -4 | 10 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 6,67 | 4,03 |
| | -32 | 70 | 10 | -32 | 68 | 8 | 10 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 6,03 | 3,83 |
| 830 | -8 | 38 | 50 | -8 | 39 | 45 | 8 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 5,66 | 3,71 |
| | -8 | 12 | 46 | -7 | 14 | 42 | 32 | Cingulado | Izquierdo | Límbico | 5,20 | 3,54 |
| | -6 | 40 | 36 | -6 | 39 | 32 | 6 | Frontal medial | Izquierdo | Frontal | 5,12 | 3,51 |
| 62 | -52 | 52 | -8 | -51 | 48 | -5 | 10 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 5,04 | 3,48 |
| 15 | 38 | 66 | 16 | 37 | 65 | 15 | 10 | No definido | - | - | 4,95 | 3,44 |
| 7 | -66 | -46 | 48 | -65 | -43 | 45 | 40 | Lobulillo parietal inferior | Izquierdo | Parietal | 4,76 | 3,36 |
| 4 | -52 | 8 | -50 | -51 | 1 | -42 | - | No definido | - | - | 4,42 | 3,22 |
| 1 | -38 | -46 | 46 | -38 | -43 | 43 | 40 | Lobulillo parietal inferior | Izquierdo | Parietal | 4,15 | 3,09 |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-G (incluidas las formas <i>plus</i>). | | | | | | | | | | | | |
| 8823 | -42 | 4 | 36 | -41 | 4 | 34 | 6 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 9,74 | 5,39 |
| | -20 | 12 | 48 | -19 | 14 | 44 | 8 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 6,84 | 4,54 |
| | -38 | 18 | 50 | -37 | 20 | 46 | 8 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 6,62 | 4,46 |
| 295 | -52 | 50 | -14 | -51 | 46 | -11 | 47 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 5,07 | 3,81 |
| 131 | -32 | 68 | 10 | -32 | 66 | 8 | 10 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 4,68 | 3,62 |
| 157 | -38 | -48 | 50 | -38 | -45 | 46 | 40 | Lobulillo parietal inferior | Izquierdo | Parietal | 4,60 | 3,58 |
| | -32 | -56 | 56 | -32 | -52 | 51 | 7 | Lobulillo parietal superior | Izquierdo | Parietal | 4,26 | 3,40 |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----------------------------|-----------|-----------|-------|------|
| 42 | -28 | 70 | -8 | -28 | 66 | -8 | 10 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,33 | 3,43 |
| 35 | 30 | 70 | -8 | 29 | 66 | -7 | 10 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 4,29 | 3,41 |
| 33 | 38 | 14 | 56 | 38 | 17 | 52 | 8 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 4,19 | 3,36 |
| 17 | -10 | 60 | 36 | -10 | 59 | 31 | 9 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,11 | 3,31 |
| 5 | -60 | -18 | 42 | -59 | -16 | 39 | 6 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 3,82 | 3,14 |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-S (incluidas las formas <i>plus</i>). | | | | | | | | | | | | |
| 9051 | -36 | -32 | -24 | -34 | -33 | -17 | 20 | Fusiforme | Izquierdo | Temporal | 24,61 | 6,05 |
| | -40 | 4 | -42 | -39 | -1 | -34 | 21 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal | 12,41 | 5,00 |
| | -38 | -6 | -50 | -37 | -10 | -41 | 20 | Temporal inferior | Izquierdo | Temporal | 11,73 | 4,91 |
| 159 | -6 | 8 | -26 | -6 | 4 | -20 | 25 | Frontal medial | Izquierdo | Frontal | 8,10 | 4,26 |
| | -16 | 16 | -22 | -16 | 11 | -17 | 47 | Frontal inferior | Izquierdo | Frontal | 5,75 | 3,64 |
| 238 | 28 | 4 | -50 | 27 | -1 | -40 | 20 | Uncus | Derecho | Límbico | 5,72 | 3,63 |
| | 32 | 16 | -42 | 31 | 9 | -33 | 38 | Temporal superior | Derecho | Temporal | 5,66 | 3,61 |
| 39 | -48 | -58 | 22 | -47 | -56 | 23 | 39 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal | 5,10 | 3,41 |
| 23 | -64 | -52 | 26 | -63 | -50 | 26 | 40 | Supramarginal | Izquierdo | Parietal | 5,04 | 3,39 |
| 39 | -54 | 26 | 18 | -52 | 24 | 18 | 13 | Ínsula | Izquierdo | Sublobar | 5,01 | 3,38 |
| 15 | -36 | 18 | 8 | -35 | 15 | 9 | 13 | Ínsula | Izquierdo | Sublobar | 5,00 | 3,38 |
| 5 | -50 | 28 | -14 | -49 | 23 | -9 | 47 | Frontal inferior | Izquierdo | Frontal | 4,62 | 3,23 |
| 3 | -56 | -78 | 4 | -56 | -77 | 8 | 19 | Occipital medio | Izquierdo | Occipital | 4,40 | 3,14 |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-L (excluidas las formas <i>plus</i>). | | | | | | | | | | | | |
| 7878 | -48 | -58 | 24 | -47 | -56 | 25 | 39 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal | 12,93 | 5,44 |
| | -68 | -40 | -4 | -64 | -40 | 1 | - | Temporal medio | Izquierdo | Temporal | 7,43 | 4,36 |
| | -56 | -22 | -6 | -52 | -23 | -1 | 21 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal | 6,25 | 4,00 |
| 385 | -44 | 10 | -50 | -43 | 3 | -42 | 38 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal | 6,44 | 4,06 |
| | -28 | 6 | -50 | -28 | 0 | -42 | 20 | Uncus | Izquierdo | Límbico | 5,35 | 3,68 |
| | -42 | -10 | -50 | -41 | -14 | -41 | 20 | Temporal inferior | Izquierdo | Temporal | 4,33 | 3,24 |
| 25 | -38 | -84 | -50 | -38 | -86 | -39 | - | Lóbulo semilunar inferior | Izquierdo | Cerebelo | 4,83 | 3,47 |
| 7 | -6 | -76 | 58 | -6 | -71 | 52 | 7 | Precuneus | Izquierdo | Parietal | 4,45 | 3,30 |
| 21 | -24 | -66 | 46 | -24 | -62 | 42 | 7 | Lobulillo parietal superior | Izquierdo | Parietal | 4,32 | 3,24 |
| 5 | -52 | -8 | 58 | -52 | -5 | 53 | 6 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 4,30 | 3,23 |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-L (incluidas las formas <i>plus</i>). | | | | | | | | | | | | |
| 1510 | -48 | -58 | 24 | -47 | -56 | 25 | 39 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal | 14,07 | 6,36 |
| 5 | -68 | -42 | -6 | -64 | -42 | 0 | 21 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal | 9,60 | 5,47 |
| | -58 | -44 | -20 | -54 | -45 | -13 | 20 | Temporal inferior | Izquierdo | Temporal | 8,89 | 5,27 |
| 610 | -42 | 8 | 38 | -41 | 8 | 36 | 9 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 5,30 | 3,97 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|----------|----------------------------|------------------|-----------------|-------------|-------------|
| | -48 | 20 | 42 | -47 | 21 | 39 | 8 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 4,83 | 3,74 |
| 60 | -8 | -78 | 58 | -8 | -73 | 52 | 7 | Precuneus | Izquierdo | Parietal | 5,21 | 3,93 |
| 20 | -10 | -20 | 84 | -10 | -14 | 74 | - | No definido | - | - | 4,80 | 3,72 |
| 22 | -22 | 10 | 44 | -21 | 11 | 40 | 32 | Frontal medial | Izquierdo | Frontal | 4,34 | 3,48 |
| 16 | -14 | 30 | 62 | -13 | 33 | 55 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,09 | 3,33 |
| 8 | -52 | -10 | 58 | -52 | -7 | 53 | 4 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 4,02 | 3,29 |
| 19 | -8 | -44 | 42 | -7 | -41 | 39 | 31 | Cingulado | Izquierdo | Límbico | 3,98 | 3,27 |
| 17 | -40 | -82 | -44 | -40 | -84 | -34 | - | Pirámide, lóbulo posterior | Izquierdo | Cerebelo | 3,95 | 3,25 |
| 7 | -10 | -54 | 84 | -10 | -49 | 74 | - | No definido | - | - | 3,94 | 3,24 |

En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxels. En la APP-G se observan dos clústers principales: el primero en los giros frontal medio y precentral izquierdos, y el segundo a nivel frontal medial, todos ellos pertenecientes al lóbulo frontal izquierdo. En el grupo de APP-S la mayor significación y tamaño de clústers se observa en los giros temporal superior, medio e inferior, fusiforme y uncus. La variante logopénica presenta un menor metabolismo principalmente en los giros temporales superior, medio e inferior, con extensión hacia los lóbulos parietal y frontal izquierdo al incluir las formas *plus* en el análisis.

Tabla 4.43. Comparación del metabolismo cerebral entre tipos de APP con diagnóstico con apoyo de imagen.
Prueba de la *t* para 2 muestras independientes, covariado por edad. $P < 0,001$

Los casos incluidos en cada grupo se muestran en la Tabla 4.42.

Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-G en comparación con APP-S

| k | MNI | | | Talairach | | | BA | Giro | Lado | Lóbulo | T | Z |
|------------|------------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|---------------------------|------------------|----------------|-------------|-------------|
| | x | y | z | x | y | z | | | | | | |
| 869 | -40 | 0 | 36 | -30 | 0 | 34 | 6 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 8,30 | 4,58 |
| | -62 | -6 | 40 | -60 | -5 | 37 | 6 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 4,92 | 3,51 |
| 803 | 8 | 18 | 20 | 7 | 16 | 19 | 24 | Cingulado anterior | Derecho | Límbico | 7,07 | 4,26 |
| 89 | 28 | -10 | 78 | 29 | -4 | 70 | 6 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 6,67 | 4,14 |
| 402 | -30 | -12 | 76 | -30 | -7 | 68 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 5,81 | 3,85 |
| | -40 | -6 | 70 | -40 | -2 | 63 | - | No definido | - | - | 5,65 | 3,79 |
| | -34 | 4 | 68 | -34 | 8 | 61 | 6 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 5,18 | 3,61 |
| 155 | -10 | -4 | 72 | -9 | 0 | 64 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,89 | 3,49 |
| | -14 | 10 | 66 | -13 | 14 | 59 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,41 | 3,28 |
| 25 | 40 | 16 | 58 | 40 | 20 | 54 | 8 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 4,79 | 3,45 |
| 27 | -58 | -20 | 42 | -57 | -18 | 39 | 4 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 4,70 | 3,41 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----------------------------|-----------|-----------|------|------|
| | -56 | -18 | 34 | -54 | -17 | 32 | 2 | Postcentral | Izquierdo | Parietal | 4,36 | 3,25 |
| 22 | -48 | -34 | 56 | -48 | -31 | 51 | 40 | Postcentral | Izquierdo | Parietal | 4,60 | 3,36 |
| 48 | -26 | -48 | 84 | -27 | -43 | 75 | - | No definido | - | - | 4,60 | 3,36 |
| 3 | -26 | -26 | 84 | -27 | -20 | 75 | - | No definido | - | - | 4,11 | 3,13 |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo APP-S en comparación con APP-G | | | | | | | | | | | | |
| 485 | -36 | -34 | -50 | -34 | -37 | -40 | - | Tonsila, lóbulo posterior | Izquierdo | Cerebelo | 7,44 | 4,36 |
| | -32 | -28 | -44 | -30 | -30 | -35 | - | Tonsila, lóbulo posterior | Izquierdo | Cerebelo | 6,98 | 4,23 |
| 22 | 38 | -30 | -50 | 37 | -33 | -39 | - | Tonsila, lóbulo posterior | Derecho | Cerebelo | 5,19 | 3,61 |
| 53 | -14 | -54 | -4 | -13 | -53 | 0 | - | Lingual | Izquierdo | Occipital | 4,86 | 3,48 |
| | -26 | -50 | -10 | -25 | -50 | -4 | 19 | Parahipocámpico | Izquierdo | Límbico | 4,30 | 3,23 |
| 543 | -42 | 0 | -28 | -41 | -4 | -21 | 20 | Fusiforme | Izquierdo | Temporal | 4,74 | 3,43 |
| 25 | -42 | -66 | -10 | -41 | -66 | -3 | 37 | Temporal inferior | Izquierdo | Occipital | 4,62 | 3,38 |
| 2 | 0 | -88 | -46 | 0 | -87 | -35 | - | No definido | Izquierdo | Cerebelo | 4,10 | 3,13 |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-G en comparación con APP-L | | | | | | | | | | | | |
| 7140 | -12 | -2 | 70 | -12 | 2 | 63 | 6 | Frontal medial | Izquierdo | Frontal | 9,02 | 5,48 |
| | -6 | -2 | 50 | -5 | 0 | 46 | 24 | Cingulado | Izquierdo | Límbico | 6,89 | 4,76 |
| | 16 | 8 | 70 | 16 | 13 | 63 | 6 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 5,63 | 4,22 |
| 945 | 62 | 2 | 38 | 60 | 3 | 37 | 6 | Precentral | Derecho | Frontal | 5,16 | 3,99 |
| | 46 | -10 | 46 | 46 | -7 | 43 | 4 | Precentral | Derecho | Frontal | 4,89 | 3,85 |
| | 38 | 8 | 58 | 38 | 11 | 54 | 6 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 4,19 | 3,46 |
| 84 | 66 | 20 | -4 | 63 | 17 | 0 | 45 | Frontal inferior | Derecho | Frontal | 4,75 | 3,78 |
| 75 | 50 | 50 | -20 | 48 | 46 | -15 | 11 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 4,28 | 3,51 |
| 42 | -28 | 58 | 38 | -28 | 58 | 34 | 9 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,10 | 3,40 |
| 34 | 34 | 56 | 32 | 33 | 56 | 29 | 9 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 4,01 | 3,35 |
| 3 | 40 | 36 | -42 | 38 | 29 | -35 | - | No definido | - | - | 3,68 | 3,13 |
| 1 | -48 | 6 | 6 | -46 | 3 | 8 | 44 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 3,61 | 3,09 |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-L en comparación con APP-G | | | | | | | | | | | | |
| 8017 | -52 | -34 | 0 | -49 | -34 | 4 | 22 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal | 6,32 | 4,53 |
| | -38 | -68 | 22 | -38 | -66 | 23 | 39 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal | 6,27 | 4,51 |
| | -48 | -50 | 22 | -47 | -49 | 23 | 40 | Supramarginal | Izquierdo | Temporal | 5,64 | 4,23 |
| 145 | -40 | -82 | -42 | -40 | -83 | -32 | - | Pirámide, lóbulo posterior | Izquierdo | Cerebelo | 5,54 | 4,18 |
| 266 | 40 | -66 | 10 | 41 | -64 | 13 | 19 | Temporal medio | Derecho | Occipital | 5,06 | 3,94 |
| 86 | 24 | -56 | 40 | 24 | -53 | 37 | - | No definido | - | - | 4,37 | 3,56 |
| 19 | -6 | -78 | 62 | -5 | -73 | 55 | 7 | Precuneus | Izquierdo | Parietal | 4,03 | 3,36 |
| 3 | 22 | -96 | 32 | 22 | -91 | 31 | 19 | Cuneus | Derecho | Occipital | 3,64 | 3,11 |

| Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-S en comparación con APP-L | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----------------------------|-----------|----------|------|------|
| 1256 | 28 | 12 | -38 | 27 | 6 | -30 | 38 | Temporal superior | Derecho | Temporal | 6,55 | 4,19 |
| 1140 | -50 | 18 | -20 | -49 | 13 | -14 | 47 | Frontal inferior | Izquierdo | Frontal | 5,93 | 3,98 |
| | -32 | 4 | -38 | -32 | 0 | -30 | 36 | Uncus | Izquierdo | Temporal | 5,07 | 3,64 |
| | -30 | 16 | -22 | -30 | 11 | -16 | 47 | Frontal inferior | Izquierdo | Frontal | 4,83 | 3,53 |
| 71 | 36 | -34 | -50 | 35 | -37 | -39 | - | Tonsila, lóbulo posterior | Derecho | Cerebelo | 5,81 | 3,93 |
| 299 | 16 | -10 | -32 | 15 | -12 | -24 | 28 | Parahipocámpico | Derecho | Temporal | 5,71 | 3,90 |
| | 24 | -24 | -30 | 23 | -26 | -22 | - | Culmen, lóbulo anterior | Derecho | Cerebelo | 5,59 | 3,85 |
| 46 | -18 | -32 | -22 | -17 | -33 | -15 | - | Culmen, lóbulo anterior | Izquierdo | Cerebelo | 5,38 | 3,77 |
| 8 | 8 | 8 | 70 | 8 | 13 | 63 | 6 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 5,13 | 3,66 |
| 93 | 72 | 2 | -26 | 69 | -2 | -18 | 21 | Temporal medio | Derecho | Temporal | 5,02 | 3,61 |
| 157 | -4 | -12 | 48 | -3 | -10 | 44 | 31 | Lóbulo paracentral | Izquierdo | Frontal | 4,57 | 3,41 |
| | 6 | -6 | 50 | 6 | -3 | 46 | 24 | Cingulado | Derecho | Límbico | 4,53 | 3,39 |
| 8 | -34 | -32 | -50 | -32 | -35 | -40 | - | Tonsila, lóbulo posterior | Izquierdo | Cerebelo | 4,26 | 3,26 |
| 5 | 44 | -24 | 26 | 43 | -23 | 26 | - | Postcentral | Derecho | Parietal | 4,18 | 3,22 |
| Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-L en comparación con APP-S | | | | | | | | | | | | |
| 103 | -8 | -76 | 64 | -7 | -71 | 57 | 7 | Lobulillo parietal superior | Izquierdo | Parietal | 5,18 | 3,68 |
| 118 | 34 | -50 | 34 | 34 | -47 | 32 | 40 | Subgiral | Derecho | Parietal | 5,01 | 3,61 |
| 62 | 42 | -76 | 52 | 43 | -71 | 47 | 7 | Lobulillo parietal inferior | Derecho | Parietal | 4,98 | 3,60 |
| | 48 | -68 | 58 | 49 | -63 | 53 | 7 | Lobulillo parietal inferior | Derecho | Parietal | 4,46 | 3,36 |
| 196 | -46 | -60 | 24 | -46 | -58 | 25 | 39 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal | 4,90 | 3,56 |
| 74 | -34 | 18 | 66 | -33 | 21 | 59 | 6 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 4,83 | 3,53 |
| 58 | -30 | -14 | 82 | -31 | -8 | 73 | - | No definido | - | - | 4,61 | 3,43 |
| 14 | -26 | -66 | 40 | -26 | -63 | 37 | 7 | Precuneus | Izquierdo | Parietal | 4,22 | 3,24 |
| En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxels. Se muestran las regiones que muestran un metabolismo diferencial entre las variantes de APP y que por lo tanto tendrían valor como diagnóstico diferencial. | | | | | | | | | | | | |

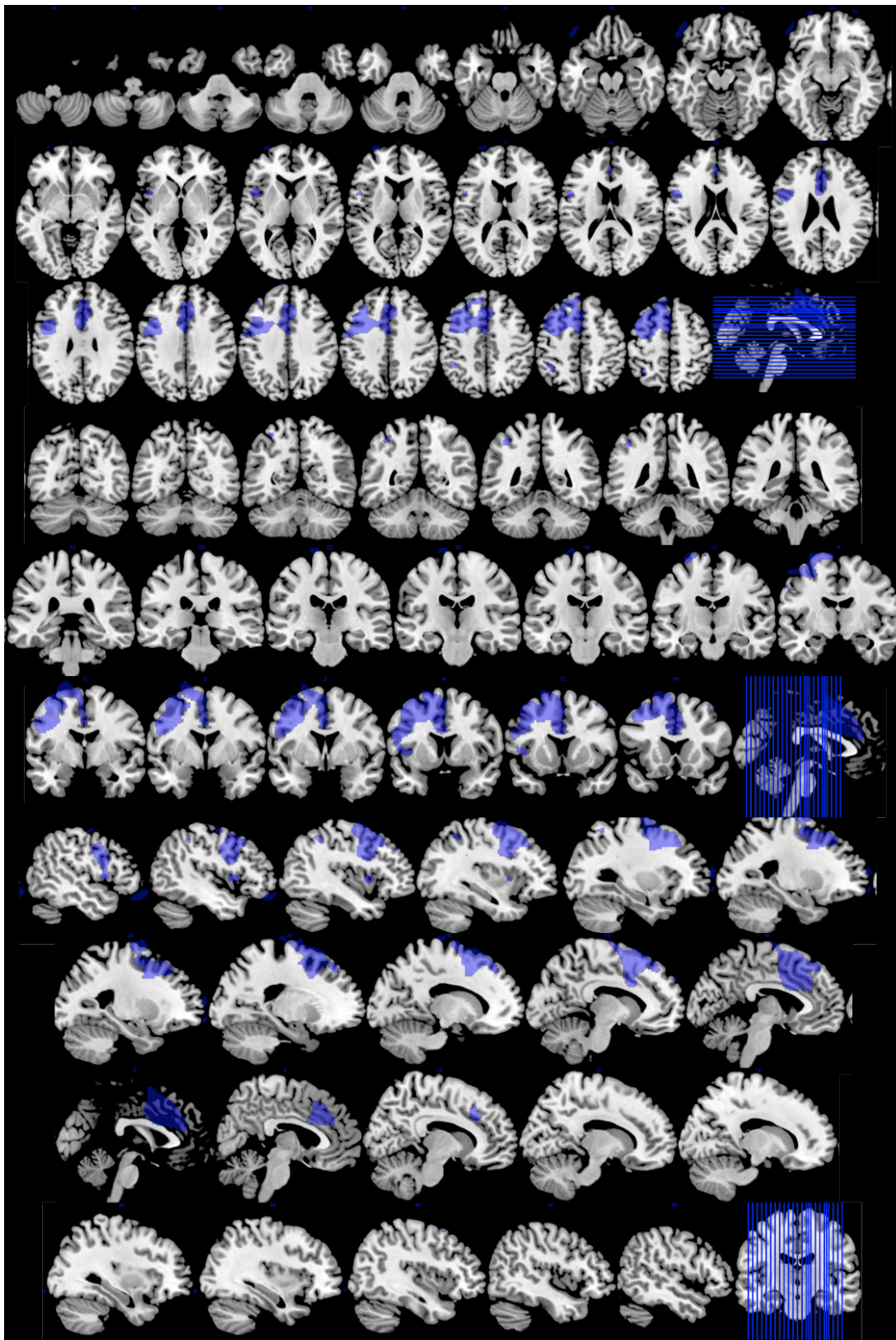


Figura 4. 29. Topografía de la APP-G con apoyo de imagen. Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-G (incluido *plus*) con apoyo de imagen comparado con controles. Imagen superpuesta sobre Resonancia Magnética a partir del análisis realizado con SPM. Orientación neurológica.

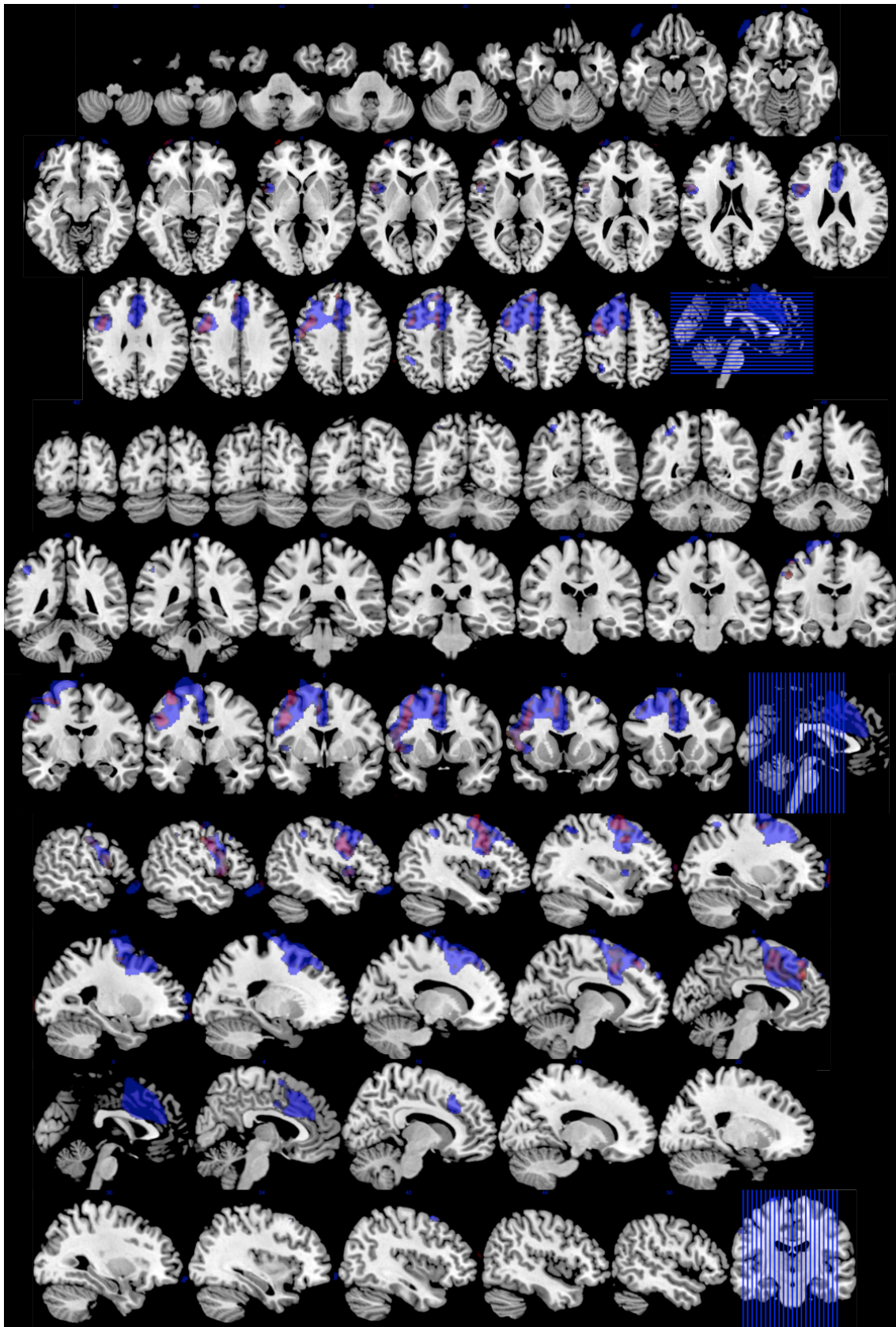


Figura 4. 30. Topografía de la APP-G y APP-G plus. Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-G (rojo) y APP-G incluido *plus* (azul) con apoyo de imagen comparado con controles. Imagen superpuesta sobre Resonancia Magnética a partir del análisis realizado con SPM. Orientación neurológica.

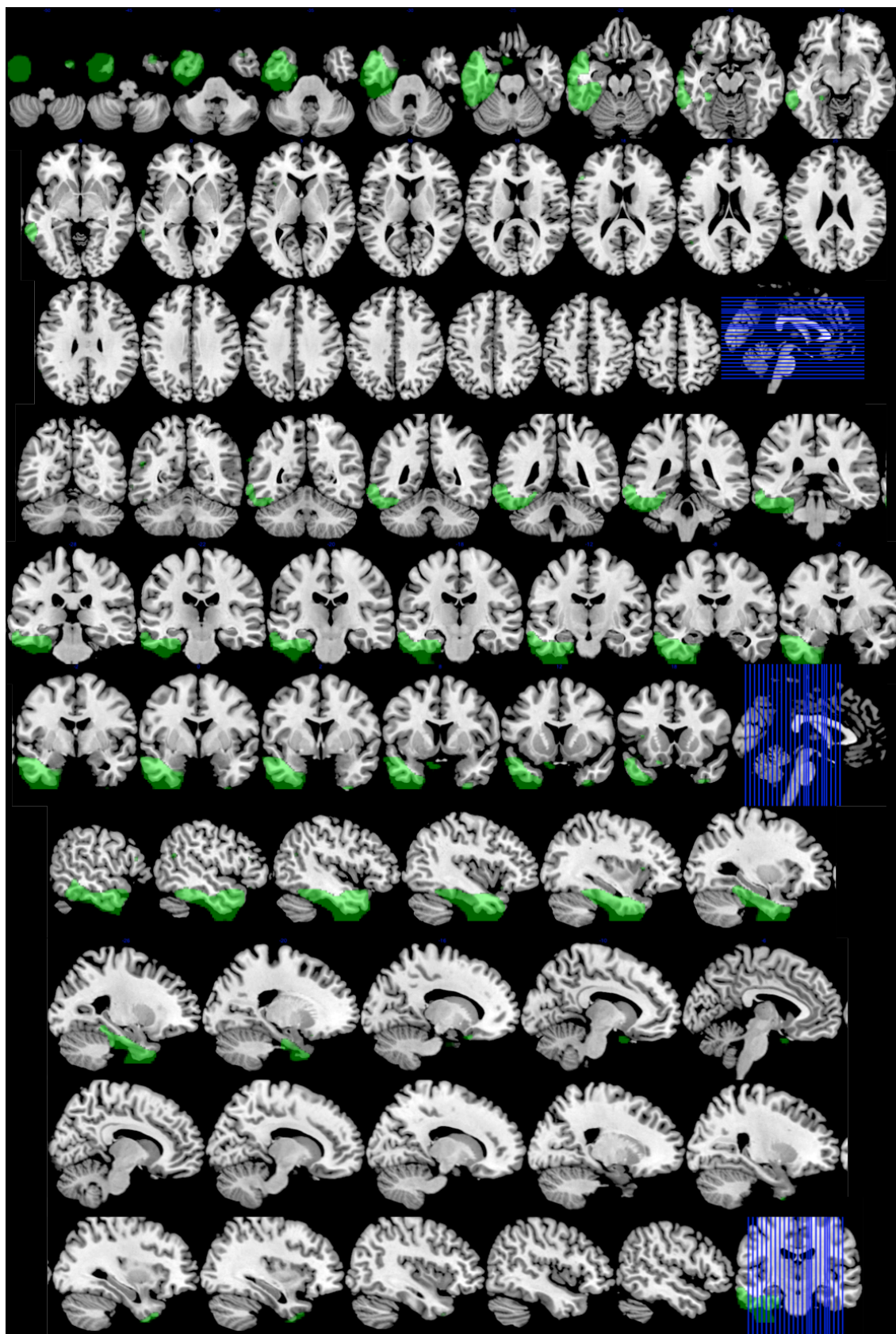


Figura 4. 31. Topografía de la APP-S. Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-S (incluido *plus*) con apoyo de imagen comparado con controles. Imagen superpuesta sobre Resonancia Magnética a partir del análisis realizado con SPM. Orientación neurológica.

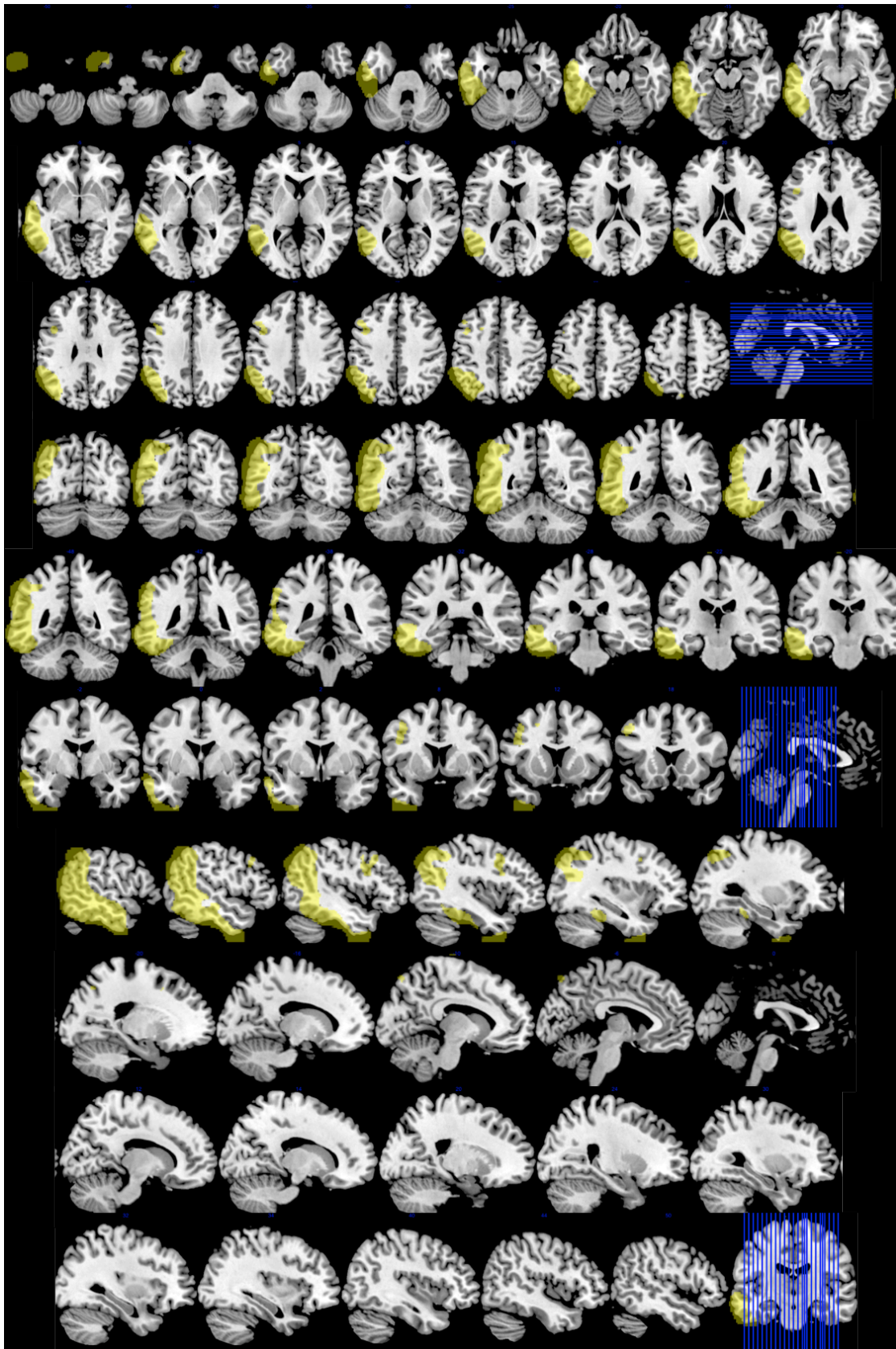


Figura 4. 32. Topografía de la APP-L. Regiones con menor metabolismo en el grupo de APP-L (incluido *plus*) con apoyo de imagen comparado con controles. Imagen superpuesta sobre Resonancia Magnética a partir del análisis realizado con SPM. Orientación neurológica.

4.3. Otros grupos.

Se incluyeron 56 pacientes que se dividieron en tres grupos principales: enfermedad de Alzheimer (19 casos), demencia frontotemporal variante conductual (6 casos) y otros diagnósticos (30 casos) (Tabla 4.44). En el último grupo se incluyeron varios diagnósticos que se detallan en la Tabla 4.45.

Tabla 4.44. Características demográficas y clínicas de los grupos con demencia tipo Alzheimer, demencia frontotemporal variante conductual y otros.

| | Enfermedad de Alzheimer (n=19) | Demencia frontotemporal variante conductual (n=6) | Otros diagnósticos (n=30) |
|--|-----------------------------------|---|---------------------------------|
| Sexo (varones) | 8 (42,1%) | 4 (66,7%) | 15 (50%) |
| Edad (años) | 73,1±8,1 | 69,1±7,3 | 64,8±13,3 |
| Edad de inicio (años) | 69,7±8,3 | 65,6±7,3 | 61,5±10,6 |
| Tiempo de evolución (años) | 3,0 [2,0-5,6] | 2,5 [1,6-5,5] | 2,5 [1,0-8,0] |
| Antecedentes familiares de demencia | 6 (33,3%) | 4 (66,7%) | 11 (35,5%) |
| Antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica | 0 (0%) | 0 (0%) | 5 (16,1%) |
| Antecedentes personales de enfermedad psiquiátrica | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (12,9%) |
| Hipertensión arterial | 11 (57,8%) | 2 (33,3%) | 11 (35,5%) |
| Diabetes mellitus | 5 (26,3%) | 2 (33,3%) | 4 (12,9%) |
| Dislipemia | 12 (63,2%) | 3 (50,0%) | 13 (41,9%) |
| Ictus | 1 (5,3%) | 0 (0%) | 3 (9,7%) |
| Dislexia | 1 (5,3%) | 0 (0%) | 1 (3,2%) |
| Dislexia en familiares | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Vasectomía | 1 (5,3%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Bilingüismo | 0 (0%) | 1 (16,7%) | 3 (9,7%) |
| Escolaridad (años) | 8,0 [6,0-16,0] | 7,5 [3,7-10,0] | 10,0 [7,0-16,0] |
| Lateralidad (diestra) | 19 (100%) | 6 (100%) | 24/26 (92,3%) |

Tabla 4.45. Grupo de otros diagnósticos.

Diagnóstico (número de pacientes)

| |
|--|
| Depresión (3) |
| Alucinaciones (3) |
| Atrofia cortical posterior (3) |
| Demencia vascular (3) |
| Parálisis supranuclear progresiva (3) |
| Degeneración córtico-basal (2) |
| Demencia con cuerpos de Lewy (2) |
| Alteraciones conductuales sin progresión (2) |
| Quejas subjetivas de memoria (2) |
| Atrofia multisistema (1) |
| Leucodistrofia (1) |
| Síndrome de Korsakoff (1) |
| Afasia no progresiva (vascular) (1) |
| Infarto migrañoso (1) |
| Diagnóstico indeterminado (2) |

4.3.1. Atrofia cortical posterior.

Tres pacientes consultaron por síntomas sugerentes de déficit visuoespacial o visuoperceptivo, siendo diagnosticados de atrofia cortical posterior. La edad en el momento de la realización de FDG-PET fue de 57, 62 y 63 años, habiéndose iniciado en los tres casos entre los 56 y 59 años de edad. El tiempo de evolución fue de 1, 2 y 8 años, respectivamente. Los tres pacientes fueron mujeres, y dos de ellas tuvieron antecedentes familiares de demencia. En las tres el síntoma predominante fue visual, refiriendo problemas domésticos derivados de fallos en calcular las distancias entre objetos y en su reconocimiento, aunque todas ellas asociaron pérdida de memoria a lo largo de la evolución. En las tres pacientes se realizó una evaluación oftalmológica y potenciales evocados visuales que fueron normales. Una de las pacientes padecía hipertensión arterial y diabetes mellitus.

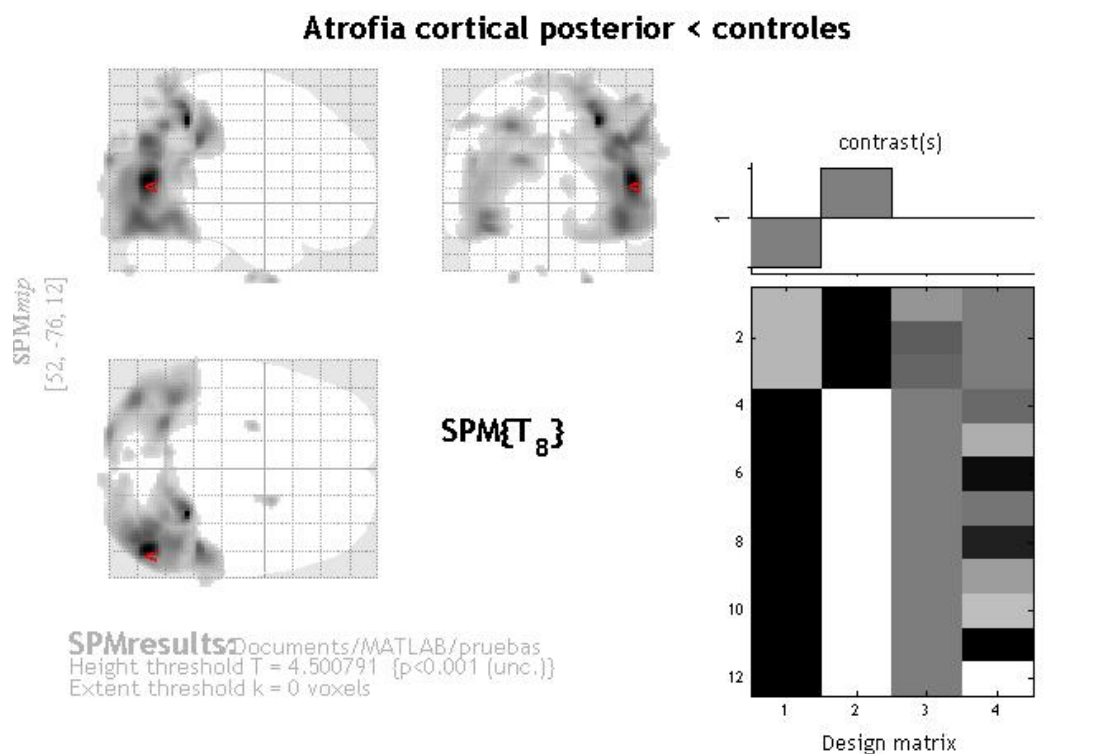
Se aplicó el test MMSE a las tres pacientes, y el test ACE a dos de ellas, debido al avanzado estado clínico de la otra paciente. Las puntuaciones obtenidas fueron 13, 22 y 23 en MMSE. En el test ACE, las dos pacientes evaluadas obtuvieron 50 y 60 puntos, con las siguientes puntuaciones en cada apartado: orientación 8 y 10; atención-concentración 4 y 6; memoria 23 y 17; fluencia ajustada 2 y 5; lenguaje 19 y 22; visuoespacial 0 en ambos casos.

En este grupo de pacientes con atrofia cortical posterior se observó en la inspección visual de la PET un hipometabolismo marcado a nivel parieto-temporo-occipital bilateral de predominio derecho, con respeto de los lóbulos frontales.

Se realizó una prueba de la t para dos muestras comparando este grupo con el de controles sanos (Tabla 4.46.). Considerando un valor de $p < 0,001$, el grupo de atrofia cortical posterior presentó un menor metabolismo en los giros occipital medio derecho, inferior izquierdo, fusiforme bilateral, temporal medio derecho e izquierdo, precuneus y lobulillos parietales superior e inferior. Se encontraron asimismo clústers de menor tamaño en uncus temporal y cerebelo bilateral (Figuras 4.33 y 4.34).

Tabla 4.46. Clústers con menor metabolismo en el grupo de atrofia cortical posterior en comparación con el grupo de controles sanos.

| Condiciones del análisis | | | | | | Test estadístico: prueba de la t para 2 muestra independientes. | | | |
|---|------|-----|-----------------------|------|-----|---|-----------------------------|-----------|-----------|
| | | | | | | Atrofia cortical posterior: 3 casos. | | | |
| | | | | | | Controles: 9 casos (23, 48, 59, 63, 66, 68, 80, 83, 97). | | | |
| | | | | | | Covariado por Edad y Tiempo de evolución. | | | |
| Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | BA | Giro | Lado | Lóbulo |
| 52 | -76 | 12 | 53 | -74 | 15 | 19 | Temporal medio | Derecho | Occipital |
| 30 | -52 | 50 | 31 | -48 | 45 | 7 | Precuneus | Derecho | Parietal |
| 44 | -76 | -36 | 46 | -77 | -27 | - | Tuber, lob posterior | Derecho | Cerebelo |
| -42 | -84 | -16 | -42 | -83 | -9 | 18 | Occipital inferior | Izquierdo | Occipital |
| -26 | -66 | 46 | -26 | -62 | 42 | 7 | Lobulillo parietal superior | Izquierdo | Parietal |
| -42 | -60 | -10 | -40 | -60 | -3 | 37 | Temporal medio | Izquierdo | Occipital |
| 22 | 2 | -50 | 21 | -3 | -40 | 20 | Uncus | Derecho | Límbico |
| -24 | -10 | -48 | -23 | -13 | -38 | 36 | Uncus | Izquierdo | Límbico |
| -6 | -90 | -44 | -5 | -89 | -33 | - | Pirámide, lob. post. | Izquierdo | Cerebelo |
| 8 | -106 | 10 | 8 | -102 | 13 | 18 | Cuneus | Derecho | Occipital |
| -12 | -62 | 16 | -11 | -60 | 17 | 31 | Precuneus | Izquierdo | Occipital |
| En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxeles. Las zonas de menor metabolismo se concentran a nivel parieto-occipital bilateral. | | | | | | | | | |



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

| set-level | | cluster-level | | | | peak-level | | | | | mm mm mm | | |
|--------------|----------|-----------------------|-----------------------|----------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|-------------------|---------------------|------------|-------------|------------|
| p | c | p _{FWE-corr} | q _{FDR-corr} | k _E | p _{uncorr} | p _{FWE-corr} | q _{FDR-corr} | T | (Z _E) | p _{uncorr} | | | |
| 0.950 | 7 | 0.000 | 0.000 | 14506 | 0.000 | 0.009 | 0.037 | 20.47 | 5.52 | 0.000 | 52 | -76 | 12 |
| | | | | | | 0.011 | 0.037 | 19.78 | 5.47 | 0.000 | 30 | -52 | 50 |
| | | | | | | 0.097 | 0.078 | 14.16 | 4.99 | 0.000 | 44 | -76 | 36 |
| | | 0.000 | 0.000 | 7865 | 0.000 | 0.191 | 0.078 | 12.13 | 4.76 | 0.000 | -42 | -84 | -16 |
| | | | | | | 0.199 | 0.078 | 12.01 | 4.74 | 0.000 | -26 | -66 | 46 |
| | | | | | | 0.207 | 0.078 | 11.89 | 4.72 | 0.000 | -42 | -60 | -10 |
| | | 0.975 | 0.548 | 45 | 0.313 | 0.721 | 0.232 | 8.14 | 4.12 | 0.000 | 22 | 2 | -50 |
| | | 0.991 | 0.555 | 32 | 0.396 | 0.830 | 0.279 | 7.54 | 3.99 | 0.000 | -24 | -10 | -48 |
| | | 0.997 | 0.567 | 22 | 0.486 | 0.993 | 0.512 | 5.82 | 3.54 | 0.000 | -6 | -90 | -44 |
| | | 0.929 | 0.521 | 66 | 0.223 | 0.996 | 0.549 | 5.67 | 3.50 | 0.000 | 8 | -106 | 10 |
| | | 1.000 | 0.793 | 4 | 0.793 | 1.000 | 0.940 | 4.65 | 3.15 | 0.001 | -12 | -62 | 16 |

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar

Height threshold: T = 4.50, p = 0.001 (1.000) Degrees of freedom = [1.0, 8.0]
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (1.000) FWHM = 20.5 20.5 21.5 mm mm mm; 10.3 10.3 10.7 {voxels}
Expected voxels per cluster, <k> = 47.794 Volume: 4034576 = 504322 voxels = 429.9 resels
Expected number of clusters, <c> = 11.85 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 1128.69 voxels)
FWEp: 16.332, FDRp: 19.781, FWEc: 7865, FDRc: 7865

Figura 4. 33. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo cerebral en el grupo de pacientes con atrofia cortical posterior en comparación con controles sanos.

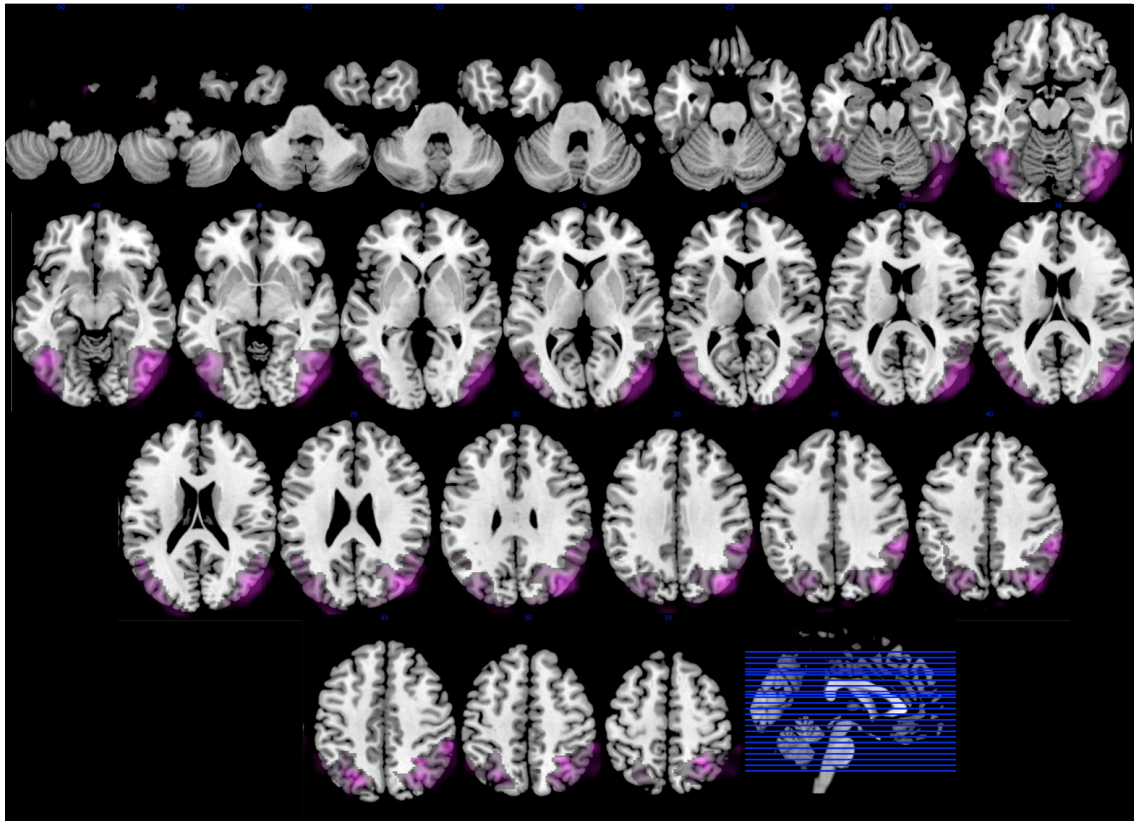


Figura 4. 34. Topografía de la atrofia cortical posterior. Imagen superpuesta sobre Resonancia Magnética a partir del análisis realizado con SPM mostrado en la figura 4.33. Se muestran las zonas de menor metabolismo en el grupo de pacientes con atrofia cortical posterior en comparación con controles. Orientación neurológica.

4.3.2. Degeneración corticobasal y parálisis supranuclear progresiva.

Se incluyeron 2 pacientes con diagnóstico clínico de degeneración corticobasal y 3 pacientes con parálisis supranuclear progresiva. Se excluyeron en este apartado los pacientes que, aunque en el momento de la valoración tenían síntomas sugerentes de una de estas dos entidades, tenían un cuadro previo de APP y por lo tanto fueron considerados como APP plus.

Los pacientes con degeneración corticobasal tenían 67 y 68 años, con 2,3 y 5 años de evolución desde el inicio de los síntomas. Respecto a los pacientes con parálisis supranuclear progresiva, éstos tenían 58, 70 y 84 años de edad, con una evolución de 1, 2 y 6,5 años.

Se comparó el metabolismo cerebral de ambos grupos con los controles sanos. El resultado para la degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva se muestra en las tablas 4.47 y 4.48, respectivamente. En las figuras 4.35 y 4.36 se muestran asimismo los mapas SPM.

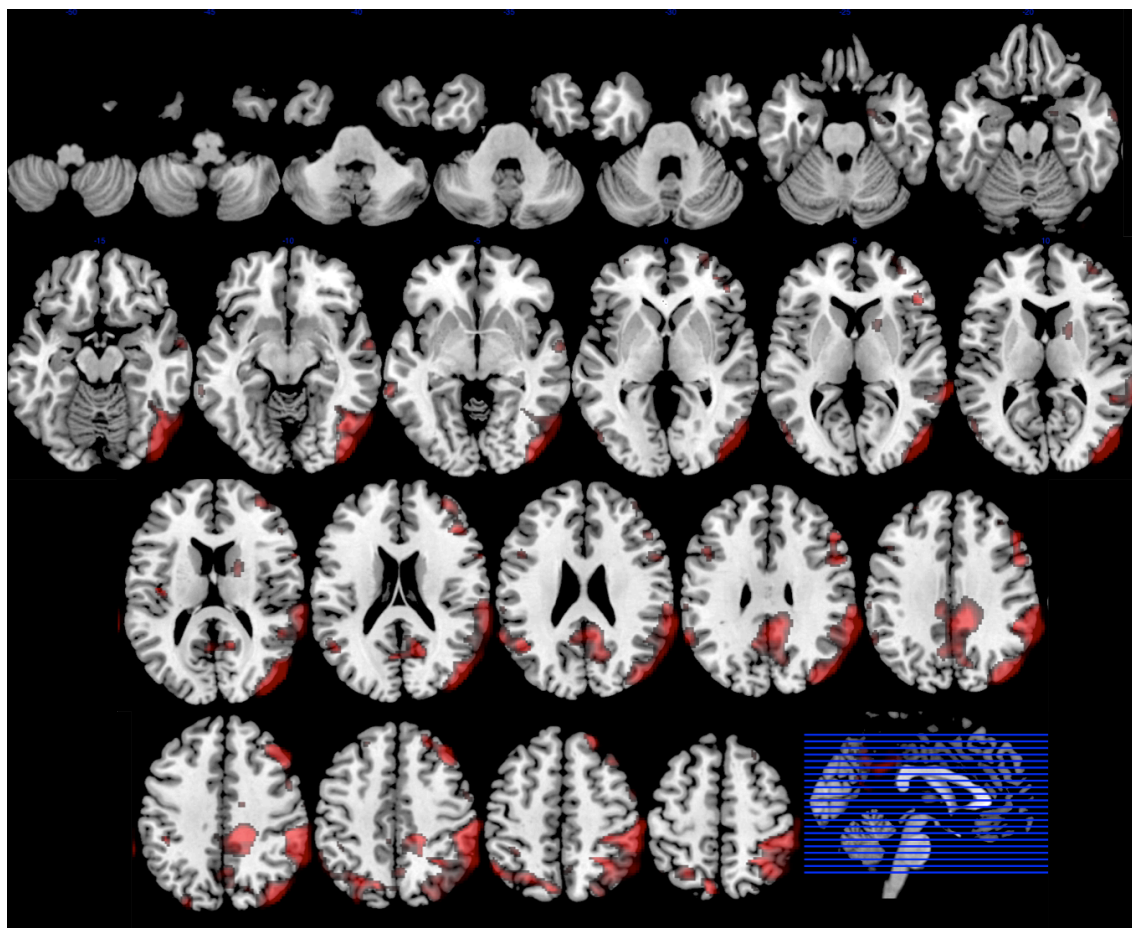


Figura 4. 35. Topografía de la degeneración corticobasal. Imagen superpuesta sobre Resonancia Magnética a partir del análisis realizado con SPM. Se muestran las zonas de menor metabolismo en el grupo de pacientes con degeneración corticobasal en comparación con controles. Orientación neurológica.

Tabla 4.47. Clústers con menor metabolismo cerebral en el grupo de degeneración corticobasal en comparación con controles sanos.

| Condiciones del análisis | | | DCG: 2 casos (11 y 76). Controles: 9 casos Covariado por Edad. | | | | | | | | | |
|--------------------------|----------------------------|------------|---|--------------------------|------------|------------|-----------|------------------------------------|------------------|-----------------|--------------|-------------|
| k | Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | BA | Giro | Lado | Lóbulo | T | Z |
| 24396 | 56 | -30 | 46 | 56 | -27 | 43 | 2 | Postcentral | Derecho | Parietal | 32,03 | 5,41 |
| | 20 | -32 | 42 | 20 | -29 | 39 | 31 | Cingulado | Derecho | Límbico | 28,97 | 5,31 |
| | 40 | 30 | 44 | 40 | 32 | 42 | 8 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 21,35 | 4,96 |
| 58 | -38 | -18 | 16 | -36 | -18 | 17 | 13 | Ínsula | Izquierdo | Sublobar | 11,00 | 4,15 |
| 165 | -68 | -40 | -6 | -64 | -40 | 0 | - | Temporal medio | Izquierdo | Temporal | 9,53 | 3,96 |
| 87 | -14 | -20 | 84 | -14 | -14 | 74 | - | No definido | - | - | 9,24 | 3,91 |
| | 0 | -22 | 84 | 0 | -16 | 74 | - | No definido | - | - | 8,78 | 3,84 |
| 394 | 62 | -6 | -10 | 58 | -8 | -4 | 21 | Temporal medio | Derecho | Temporal | 8,99 | 3,88 |
| | 66 | -4 | -20 | 62 | -7 | -13 | 21 | Temporal medio | Derecho | Temporal | 7,62 | 3,65 |
| 42 | -40 | -86 | -16 | -40 | -85 | -9 | 18 | Occipital inferior | Izquierdo | Occipital | 8,77 | 3,84 |
| 150 | -48 | 14 | 28 | -46 | 13 | 27 | 9 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 8,65 | 3,82 |
| 294 | 18 | 0 | 14 | 17 | -1 | 15 | - | Putamen, lenticular | Derecho | Sublobar | 7,89 | 3,69 |
| 42 | -46 | -32 | 64 | -46 | -28 | 58 | 2 | Postcentral | Izquierdo | Parietal | 7,83 | 3,68 |
| | -52 | -30 | 58 | -52 | -27 | 53 | 2 | Postcentral | Izquierdo | Parietal | 6,82 | 3,49 |
| 25 | -22 | 0 | 74 | -22 | 4 | 66 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 7,70 | 3,66 |
| 222 | 20 | -2 | -24 | 19 | -5 | -17 | 0 | Amígdala, G.parahipocámpico | Derecho | Límbico | 7,42 | 3,61 |
| | 22 | -10 | -36 | 21 | -13 | -27 | 28 | Uncus | Derecho | Límbico | 6,85 | 3,49 |
| | 28 | -10 | -26 | 27 | -12 | -18 | - | Hipocampo, Límbico | Derecho | Límbico | 6,34 | 3,38 |
| 18 | -14 | -50 | 84 | -14 | -45 | 74 | - | No definido | - | - | 7,30 | 3,58 |
| 75 | -28 | 48 | 34 | -28 | 48 | 31 | 9 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 7,22 | 3,57 |
| | -22 | 38 | 46 | -22 | 39 | 42 | 8 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 6,79 | 3,48 |
| 13 | -38 | 0 | 64 | -38 | 3 | 58 | 6 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 6,98 | 3,52 |
| 62 | -32 | 58 | 2 | -32 | 54 | 2 | 10 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 6,74 | 3,47 |
| 16 | 48 | 10 | -48 | 46 | 3 | -38 | 38 | Temporal medio | Derecho | Temporal | 6,39 | 3,39 |
| 25 | 8 | -18 | -44 | 7 | -20 | -34 | - | No definido | - | - | 6,08 | 3,32 |
| 9 | -34 | 22 | 54 | -33 | 24 | 49 | 8 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 5,72 | 3,23 |
| 4 | 4 | -16 | 2 | 3 | -17 | 5 | - | Tálamo, núcleo dorsal medial | Derecho | Tálamo | 5,38 | 3,14 |

En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxels. El clúster principal se sitúa en los lóbulos frontal y parietal derechos.

Tabla 4.48. Clústers con menor metabolismo cerebral en el grupo de parálisis supranuclear progresiva en comparación con controles sanos.

| Condiciones del análisis | | | | | | | PSP: 3 casos (32, 45, 70). Controles: 9 casos. Covariado por Edad. | | | | | |
|--------------------------|----------------------------|-----|-----|--------------------------|-----|-----|---|------------------------------|-----------|----------|-------|------|
| k | Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | BA | Giro | Lado | Lóbulo | T | Z |
| 1632 | -14 | 6 | 40 | -14 | 7 | 37 | 24 | Cingulado | Izquierdo | Límbico | 10,26 | 4,68 |
| | 16 | 12 | 40 | 16 | 13 | 37 | 32 | Cingulado | Derecho | Frontal | 7,55 | 4,14 |
| | -8 | 18 | 32 | -7 | 18 | 30 | 32 | Cingulado | Izquierdo | Límbico | 7,30 | 4,08 |
| 951 | -14 | 36 | 56 | -13 | 38 | 50 | 8 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 7,10 | 4,03 |
| | -40 | 8 | 40 | -39 | 8 | 37 | 9 | Precentral | Izquierdo | Frontal | 6,34 | 3,82 |
| | -42 | 22 | 46 | -41 | 23 | 42 | 8 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 6,33 | 3,82 |
| 844 | 20 | -6 | 14 | -19 | -7 | 15 | - | Putamen | Izquierdo | Sublobar | 7,03 | 4,01 |
| | -2 | -18 | -2 | -1 | -19 | 2 | - | Tálamo. Núcleo dorsal medial | Izquierdo | Sublobar | 6,20 | 3,78 |
| | 0 | -20 | -12 | 0 | -21 | -6 | - | Mesencéfalo. Núcleo rojo | Izquierdo | Tronco | 5,04 | 3,39 |
| 213 | 40 | 26 | 48 | 40 | 29 | 45 | 8 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 6,47 | 3,86 |
| | 42 | 8 | 60 | 42 | 12 | 56 | 6 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 5,15 | 3,43 |
| 241 | -40 | 22 | 6 | -38 | 19 | 8 | 13 | Ínsula | Izquierdo | Sublobar | 6,40 | 3,84 |
| 49 | 22 | 44 | 50 | 21 | 46 | 45 | 8 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 6,16 | 3,77 |
| 43 | -52 | -56 | 50 | -52 | -53 | 47 | 40 | Lobulillo parietal inferior | Izquierdo | Parietal | 6,09 | 3,74 |
| 54 | 44 | 40 | -2 | 42 | 37 | 1 | 5 | Frontal inferior | Derecho | Frontal | 5,90 | 3,68 |
| | 54 | 38 | 0 | 52 | 36 | 3 | 45 | Frontal inferior | Derecho | Frontal | 5,32 | 3,49 |
| 24 | -2 | 8 | -26 | -2 | 4 | -20 | 25 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 5,30 | 3,49 |
| 80 | -50 | 42 | -4 | -49 | 39 | -1 | 46 | Frontal inferior | Izquierdo | Frontal | 5,10 | 3,41 |
| 8 | -70 | -40 | -4 | -66 | -40 | 1 | | Temporal medio sust blanca | Izquierdo | Temporal | 5,09 | 3,41 |
| 31 | 8 | 26 | -32 | 7 | 21 | -28 | 11 | Giro recto | Derecho | Frontal | 4,92 | 3,34 |
| 3 | -10 | 60 | 36 | -10 | 59 | 31 | 9 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,71 | 3,26 |
| 6 | -22 | 48 | 44 | -22 | 48 | 39 | 8 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,66 | 3,24 |
| 2 | 16 | 16 | 70 | 16 | 21 | 63 | 6 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 4,48 | 3,17 |
| 1 | 52 | 28 | 16 | 52 | 28 | 70 | | No encontrado | | | 4,31 | 3,09 |

En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxels. El hipometabolismo se sitúa principalmente en córtex cingulado bilateral, frontal, ganglios basales y mesencéfalo. La topografía se muestra anatómicamente en la figura 4.36.

4.3.3. Alucinaciones auditivas.

Se incluyeron 3 pacientes cuyo síntoma de presentación fueron alucinaciones auditivas. A continuación se describen los tres casos.

La primera de ellas fue una mujer de 80 años, hipertensa y dislipémica, que presentó un cuadro de un año de evolución de alucinaciones auditivas que no localizaba en ningún oído. Solían ser musicales, relacionadas con músicas o sonidos oídos pocos minutos antes y cada vez más constantes. Por ejemplo, al rezar en voz alta, seguía oyéndose a sí misma; o canciones que había oído. Hacía crítica, y las alucinaciones eran de curso progresivo. Refería asimismo fallos de memoria, y un familiar directo con demencia tipo Alzheimer en edad senil. En los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral se observó una hipoacusia mixta leve del oído izquierdo. En la exploración se observó un reflejo de hociqueo positivo. En la evaluación cognitiva (paciente con 7 años de escolaridad) presentó MMSE 23, ACE 64 (Orientación 10; Atención-concentración 6; Memoria 16; Lenguaje 26; Visuoespacial 2). La puntuación en la escala IDDD total fue 1,363 y en la escala FAQ 3. Durante el seguimiento de 2 años no se observó empeoramiento cognitivo, si bien las alucinaciones persistieron. La PET-TC y DAT-SAN realizados fueron normales en el análisis visual fueron normales.

La segunda fue una mujer de 88 años que presentó alucinaciones auditivas musicales por el oído izquierdo. Ocasionales, no duraban todo el día. Tenía antecedentes de dislipemia y arteritis temporal diagnosticada a los 70 años. Asociaba olvidos ocasionales, que no parecían progresivos. En la exploración cognitiva (6 años de escolaridad) presentó MMSE 21 y ACE 75 (Orientación 10, Atención-concentración 4, Fluencia 11, Memoria 21, Lenguaje 26, Visuoespacial 3). La puntuación en la escala IDDD total fue 1 y en la escala FAQ 0. PET-TC y DAT-SCAN fueron normales. Durante el seguimiento las alucinaciones desaparecieron y no se observó empeoramiento cognitivo.

La tercera paciente fue una mujer de 70 años, hipertensa y dislipémica, que presentaba alucinaciones auditivas en forma de voces que le hablaban desde hacía 4 años. Eran episodios de unos 30 minutos de duración de frecuencia casi diaria. Es tratada con neurolépticos, con intolerancia a los mismos y parkinsonismo. En ese momento, la

puntuación en MMSE fue 29 y en ACE 80. Se realizó PET-TC que fue normal, y DAT-scan en que se observó alteración de la vía nigroestriada. La paciente empeoró cognitivamente de forma progresiva pese a la reducción de los neurolepticos a dosis mínimas de neurolepticos, con pérdida de memoria y fallos en actividades cotidianas.

Se comparó el metabolismo cerebral de las tres pacientes con el grupo de controles sanos mediante la prueba de la t para dos muestras independientes, sin observarse ninguna región con mayor o menor metabolismo con un nivel de significación de $p < 0,001$.

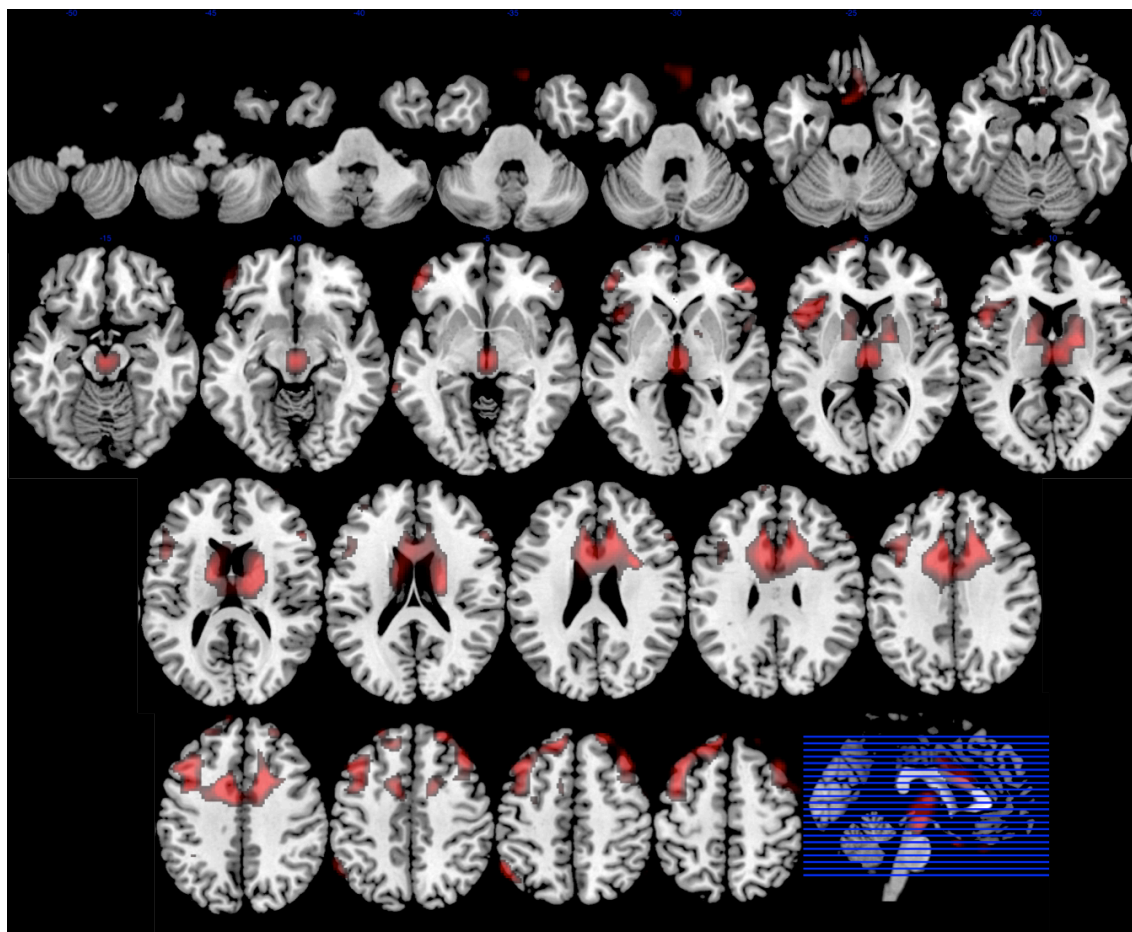


Figura 4. 36. Topografía de la parálisis supranuclear progresiva. Imagen superpuesta sobre Resonancia Magnética a partir del análisis realizado con SPM. Se muestran las zonas de menor metabolismo en el grupo de pacientes con parálisis supranuclear progresiva en comparación con controles. Orientación neurológica.

4.3.4. Demencia frontotemporal variante conductual.

Diez pacientes fueron evaluados por trastornos de conducta que eran compatibles con la variante conductual de la demencia frontotemporal. Sin embargo, se llegó al diagnóstico clínico de demencia frontotemporal tras la exclusión de 4 casos. Tres de ellos fueron excluidos tras comprobar con la revisión de la historia clínica y anamnesis la ausencia de progresión clínica tras años de seguimiento, a pesar de cumplir el resto de criterios diagnósticos. Otro caso fue excluido al hallar lesiones de tipo desmielinizante en resonancia magnética.

La edad media fue de $69,1 \pm 7,3$ años. La edad media de inicio de los síntomas fue de $65,6 \pm 7,3$ años. La mediana de años de evolución fue de 2,5 [1,6-5,5] años. Todos los pacientes tuvieron alteraciones de conducta que dominaron el cuadro, existiendo en 5 de ellos desinhibición y en 5 irritabilidad. En 2 de los pacientes se observaron reflejos primitivos. No se observó parkinsonismo, ni alteraciones oculomotoras. Uno de los pacientes desarrolló una enfermedad de motoneurona.

Entre los antecedentes personales, destacaba la hipertensión arterial en 3 casos (50%), diabetes mellitus en 2 casos (33,3%) y dislipemia en 3 casos (50%). Ninguno tuvo antecedentes personales psiquiátricos. En 4 casos (66,6%) hubo antecedentes familiares de demencia generalizada.

Se comparó el metabolismo cerebral de los 6 pacientes con criterios clínicos de demencia frontotemporal con el grupo de controles sanos. Se obtuvieron varios clústers de vóxels en la región frontal medial bilateral (giros frontal medial y cingulado anterior, y frontal superior izquierdo) y giro recto. Los clústers correspondieron a las siguientes coordenadas: [-4, 10, -28] (giro frontal medial izquierdo, $k=249$, $T=6,83$, $Z=4,08$); [-20, 10, 44] (giro frontal medial izquierdo, $k=238$, $T=6,14$, $Z=3,87$). En la figura 4.37 se muestran los resultados.

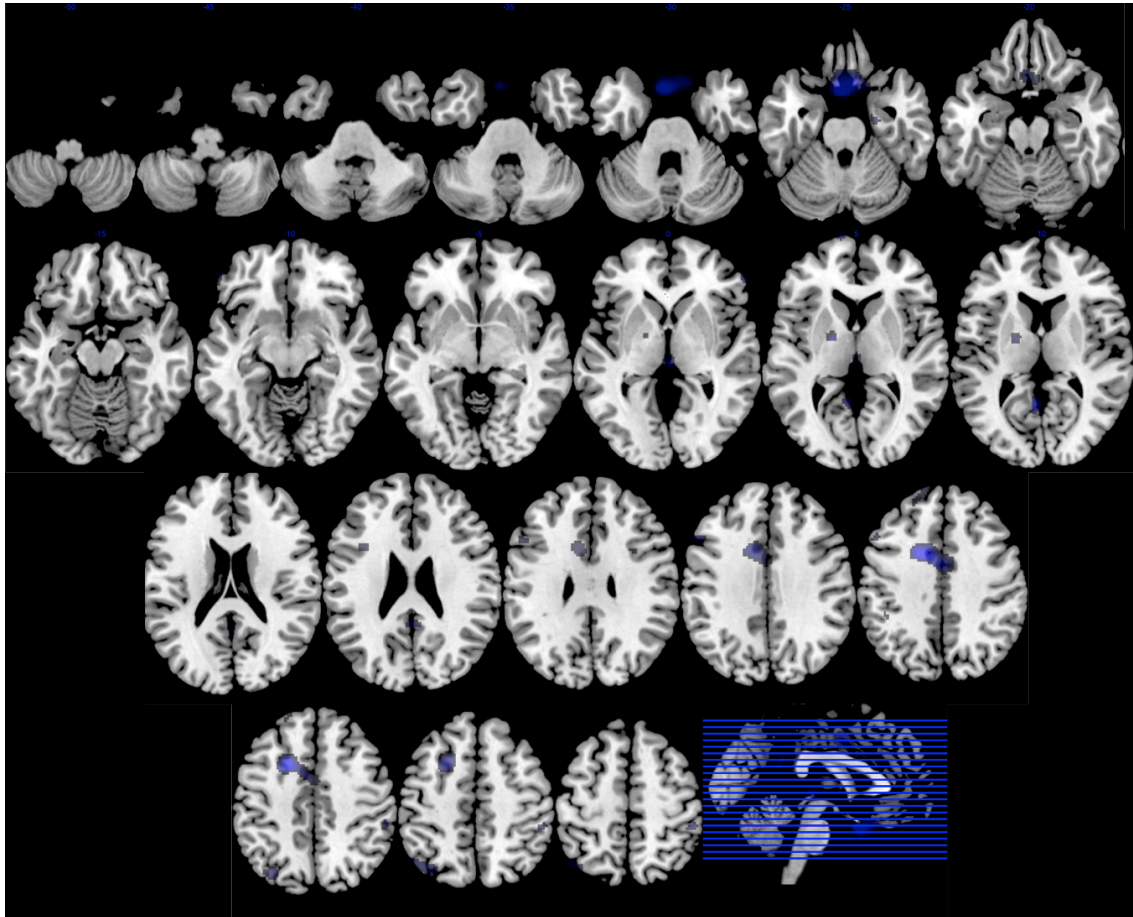


Figura 4. 37. Topografía de la demencia frontotemporal variante conductual. Imagen superpuesta sobre Resonancia Magnética a partir del análisis realizado con SPM. Se muestran las zonas de menor metabolismo en el grupo de pacientes con demencia frontotemporal variante conductual en comparación con controles. Orientación neurológica.

4.3.5. Demencia tipo Alzheimer típica, demencia tipo Alzheimer con predominio de lenguaje y afasia logopénica.

Se incluyeron 19 pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer. De ellos, 8 pacientes tenían predominio de la afectación del lenguaje. En este último subgrupo se incluyen pacientes que, pese a haber iniciado sus síntomas con pérdida de memoria para hechos recientes, presentan desde fases iniciales un trastorno del lenguaje que predomina dentro del cuadro clínico.

En la tabla 4.49 se resumen las principales características clínicas de los grupos de EA típica y EA con predominio del lenguaje.

Tabla 4.49. Características clínicas del grupo de EA típica y EA con predominio de afasia.

Prueba U de Mann-Whitney.

| | EA típica | EA con predominio de lenguaje | p-valor |
|-------------------------------------|-----------|-------------------------------|---------|
| Sexo (varón) | 5 (45,5%) | 3 (37,5%) | - |
| Edad | 71,7±9,5 | 75,1±5,6 | 0,457 |
| Años evolución | 3,0±1,6 | 4,5±1,9 | 0,112 |
| Antecedentes familiares de demencia | 3 (30%) | 3 (37,5%) | - |
| Escolaridad (años) | 12,4±5,5 | 7±4,4 | 0,040 |
| Reflejos primitivos | 4 (50%) | 3 (42,9%) | - |
| FAQ | 9,4±7,4 | 23,7±6,6 | 0,002 |
| IDDD total | 1,33±0,3 | 1,97±0,54 | 0,006 |
| MMSE | 23,8±6,3 | 12,0±5,6 | 0,002 |
| ACE | 68,4±21,2 | 32,3±15,3 | 0,002 |

Se observa que los pacientes con EA con predominio de afasia presentan una mayor afectación funcional (FAQ, IDDD) y una menor puntuación en los tests MMSE y ACE. La escolaridad en este grupo es menor, pero no se encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad o el tiempo de evolución.

Se estudió el metabolismo cerebral comparando ambos subgrupos (EA típica sin predominio de afasia y EA con predominio de afasia) con los controles sanos. Se utilizó la edad como covariable y los resultados se exponen en la Tablas 4.50 y 4.51 y en la Figura 4.38 (a y b).

Se compararon asimismo ambos subgrupos de EA entre sí, utilizándose como covariables la edad y el tiempo de evolución en años. Los resultados se muestran en la Tabla 4.52 y Figura 4.38 c y d).

Por último, se comparó el grupo de EA con predominio de afasia con el grupo de APP-L. No se encontró ningún vóxel que superara el umbral de significación establecido con ninguno de los dos contrastes (mayor metabolismo en el grupo APP-L y menor metabolismo en el grupo de APP-L que EA con predominio de afasia).

Tabla 4.50. Clústers con menor metabolismo cerebral en el grupo de pacientes con EA típica (sin predominio de afasia) en comparación con controles.

Prueba de la *t* para muestras independientes.

| Condiciones del análisis | | | Prueba de la <i>t</i> para 2 muestras independientes. EA sin afasia: 11 casos (20, 24, 47, 53, 57, 62, 75, 72, 88, 89, 93). Controles: 9 casos. Covariado por Edad. | | | | | | | | | |
|--------------------------|-------------------------|-----|---|-----------------------|-----|-----|----|-----------------------------|-----------|----------|------|------|
| k | Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | B | Giro | Lado | Lóbulo | T | Z |
| 751 | -40 | -58 | 28 | -40 | -56 | 28 | 39 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal | 11,7 | 5,41 |
| | -32 | -72 | 44 | -32 | -68 | 41 | 19 | Precuneus | Izquierdo | Parietal | 4,56 | 3,41 |
| 694 | 4 | -38 | 40 | 4 | -35 | 37 | 31 | Cingulado | Derecho | Límbico | 6,58 | 4,20 |
| | 0 | -52 | 14 | 0 | -50 | 16 | 30 | Cíngulo posterior | Izquierdo | Límbico | 4,60 | 3,43 |
| | 0 | -50 | 28 | 0 | -48 | 27 | 31 | Cingulado | Izquierdo | Límbico | 4,59 | 3,42 |
| 40 | -6 | -86 | -50 | -5 | -86 | -39 | - | Úvula, lóbulo posterior | Izquierdo | Cerebelo | 5,23 | 3,70 |
| 18 | 24 | 40 | 48 | 24 | 42 | 44 | 8 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 5,20 | 3,69 |
| 55 | 42 | 6 | 30 | 41 | 6 | 30 | 9 | Frontal inferior | Derecho | Frontal | 4,91 | 3,57 |
| 538 | 42 | -78 | 42 | 43 | -74 | 39 | 19 | Precuneus | Derecho | Parietal | 4,87 | 3,55 |
| | 36 | -54 | 48 | 37 | -50 | 44 | 40 | Lobulillo parietal inferior | Derecho | Parietal | 4,71 | 3,48 |
| | 44 | -60 | 54 | 45 | -56 | 49 | 40 | Lobulillo parietal inferior | Derecho | Parietal | 4,71 | 3,48 |
| 297 | -60 | -48 | -16 | -56 | -49 | -9 | 37 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal | 4,80 | 3,52 |
| | -66 | -44 | -8 | -62 | -45 | -2 | 21 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal | 4,57 | 3,41 |
| 60 | 46 | -56 | 24 | 46 | -54 | 24 | 39 | Temporal superior | Derecho | Temporal | 4,45 | 3,36 |
| 4 | 40 | 24 | 48 | 40 | 27 | 45 | 8 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 4,19 | 3,23 |
| 7 | -16 | 8 | 38 | -15 | 8 | 35 | 32 | Cingulado | Izquierdo | Límbico | 4,17 | 3,21 |
| 4 | -14 | 28 | 62 | -13 | 31 | 56 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,03 | 3,15 |

En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxeles. Los pacientes con EA típica muestran un hipometabolismo parieto-temporal bilateral en comparación con controles sanos.

Tabla 4.51. Clústers con menor metabolismo cerebral en el grupo de pacientes con EA con predominio de afasia en comparación con controles.

Prueba de la t para muestras independientes.

| Condiciones del análisis | | | | | | | Prueba de la t para 2 muestras independientes. EA con predominio de afasia: 8 casos (8, 33, 44, 72, 81, 86, 91, 95). Controles: 9 casos. Covariado por Edad. | | | | | | |
|---|-------------------------|------------|------------|-----------------------|------------|------------|---|--------------------------|------------------|-----------------|-------------|-------------|--|
| k | Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | B A | Giro | Lado | Lóbulo | T | Z | |
| 4123 | -62 | -6 | -14 | -59 | -9 | -8 | 38 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal | 9,21 | 4,92 | |
| | -42 | -30 | -28 | -39 | -32 | -20 | 36 | Parahipoc. | Izquierdo | Límbico | 6,70 | 4,25 | |
| | -68 | -42 | -4 | -64 | -42 | 1 | 21 | Temporal medio | Izquierdo | Temporal | 6,48 | 4,17 | |
| 103 | -26 | -44 | -12 | -24 | -44 | -6 | 37 | Parahipo. | Izquierdo | Temporal | 5,95 | 3,99 | |
| 60 | - | 10 | 22 | -48 | 8 | 22 | 44 | Frontal inferior | Izquierdo | Frontal | 5,08 | 3,64 | |
| 50 | -34 | -72 | 42 | 34 | -68 | 39 | 19 | Precuneus | Derecho | Parietal | 4,89 | 3,56 | |
| 78 | -2 | -36 | 38 | -1 | -34 | 36 | 31 | Cingulado | Izquierdo | Límbico | 4,31 | 3,29 | |
| 194 | -52 | -54 | 34 | -52 | -52 | 33 | 40 | Supramarg. | Izquierdo | Parietal | 4,24 | 3,25 | |
| 28 | -48 | -4 | -50 | -47 | -9 | -41 | - | No definido | - | - | 4,19 | 3,23 | |
| 8 | -36 | 20 | 54 | -35 | 22 | 49 | 8 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,09 | 3,17 | |
| 11 | -36 | -22 | 12 | -34 | -22 | 13 | 13 | Ínsula | Izquierdo | Sublobar | 4,07 | 3,17 | |
| En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxels. Se observa un predominio de la afectación hemisférica izquierda, si bien también existe un clúster en precuneus derecho. | | | | | | | | | | | | | |

Tabla 4.52. Comparación entre el metabolismo cerebral del grupo de EA con predominio de afasia y EA típica sin predominio de afasia. Prueba de la t para muestras independientes.

| Prueba de la <i>t</i> para 2 muestras independientes. EA sin afasia: 11 casos (20, 24, 47, 53, 57, 62, 75, 72, 88, 89, 93). EA con afasia: 8 casos (8, 33, 44, 72, 81, 86, 91, 95) Covariado por Edad y Tiempo de evolución. | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------|-----|-----|-----------------------|-----|-----|----|------------------------------------|-----------|----------|------|------|
| k | Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | BA | Giro | Lado | Lóbulo | T | Z |
| Regiones con menor metabolismo cerebral en el grupo de pacientes con EA con predominio de afasia en comparación con EA típica sin predominio de afasia. | | | | | | | | | | | | |
| 701 | -54 | -10 | 4 | -51 | -11 | 7 | 22 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal | 4,95 | 3,65 |
| | -54 | 4 | -12 | -52 | 0 | -7 | 38 | Temporal superior | Izquierdo | Temporal | 4,60 | 3,48 |
| | -46 | -18 | 2 | -43 | -19 | 5 | 13 | Ínsula | Izquierdo | Sublobar | 4,57 | 3,47 |
| Regiones con menor metabolismo cerebral en el grupo de pacientes con EA típica sin predominio de afasia en comparación con EA con predominio de afasia. | | | | | | | | | | | | |
| 152 | 10 | -22 | 48 | 10 | -19 | 44 | 24 | Cingulado | Derecho | Límbico | 5,18 | 3,75 |
| | 16 | -6 | 50 | 16 | -3 | 46 | 24 | Cingulado | Derecho | Límbico | 5,05 | 3,69 |
| 42 | 2 | -62 | -2 | 2 | -61 | 2 | - | Culmen del vermis, lóbulo anterior | Derecho | Cerebelo | 5,01 | 3,67 |
| 212 | 74 | 18 | 16 | 71 | 17 | 18 | - | No def. | - | - | 4,88 | 3,61 |
| 124 | 30 | -26 | 12 | 29 | -26 | 14 | 13 | Ínsula | Derecho | Sublobar | 4,84 | 3,59 |
| | 34 | -34 | 24 | 33 | -33 | 24 | 13 | Ínsula | Derecho | Sublobar | 4,17 | 3,26 |
| 71 | 62 | 24 | 40 | 61 | 25 | 38 | 9 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 4,67 | 3,51 |
| 24 | 76 | -44 | 18 | 74 | -42 | 20 | - | No def. | - | - | 4,53 | 3,45 |
| 32 | 78 | -12 | -18 | 74 | -15 | -11 | - | No def. | - | - | 4,17 | 3,26 |
| 20 | 78 | -44 | -2 | 75 | -44 | 3 | - | No def. | - | - | 4,12 | 3,24 |
| 27 | 62 | 46 | -10 | 60 | 43 | -5 | 10 | Frontal inferior | Derecho | Frontal | 4,10 | 3,23 |
| 4 | 22 | 12 | 74 | 22 | 17 | 66 | 6 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 4,07 | 3,21 |
| 10 | 22 | 20 | 28 | 21 | 20 | 27 | 32 | Cingulado | Derecho | Límbico | 3,98 | 3,16 |
| En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxeles. El grupo con predominio de afasia muestra menor metabolismo temporal e insular izquierdo, mientras que en el grupo con EA típica el hipometabolismo predomina en el hemisferio derecho en comparación con los pacientes con afasia. <i>No def.</i> : no definido. | | | | | | | | | | | | |

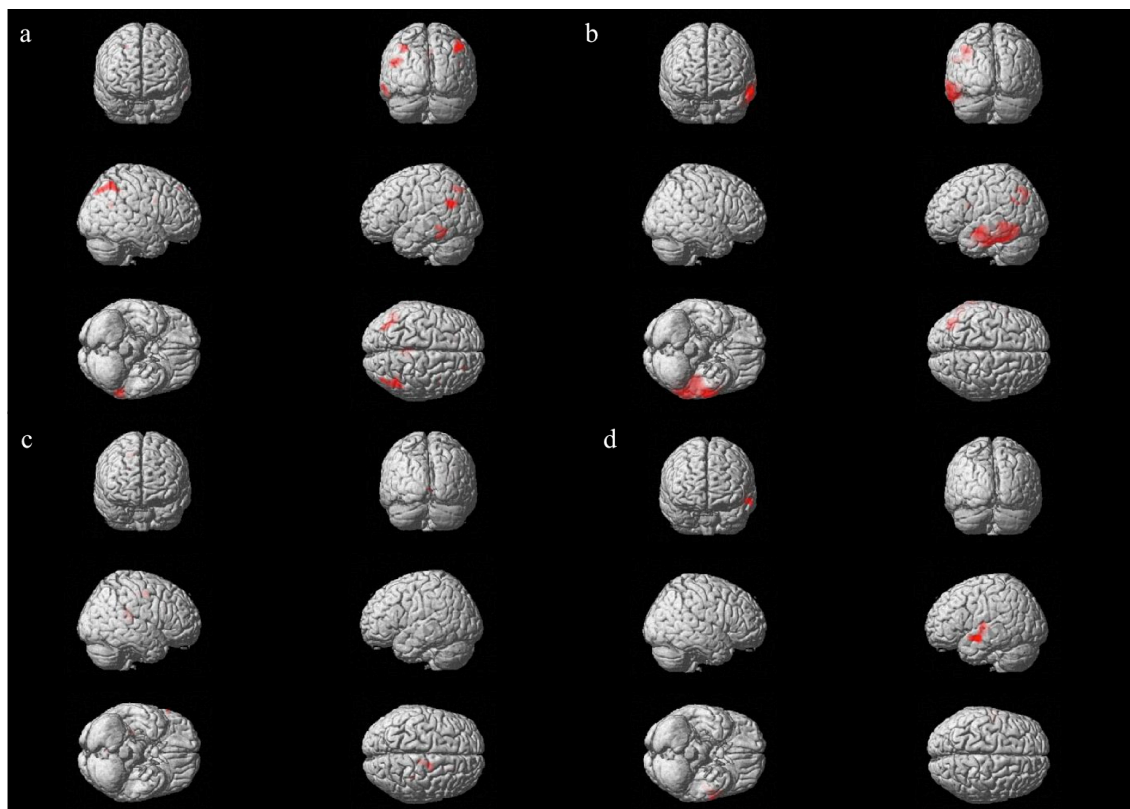


Figura 4. 38. Mapa SPM (imagen renderizada) de la demencia tipo Alzheimer. A) Regiones con menor metabolismo en el grupo de EA sin predominio de afasia en comparación con controles sanos. B) Regiones con menor metabolismo en el grupo de EA con predominio de afasia en comparación con controles. C) Regiones con menor metabolismo en el grupo de EA sin predominio de afasia en comparación con el grupo con predominio de afasia. D) Regiones con menor metabolismo en el grupo de EA con predominio de afasia en comparación con el grupo sin predominio de afasia.

4.4. Reflejos primitivos: topografía mediante neuroimagen funcional.

Se exploraron los reflejos primitivos en 82 pacientes. Se obtuvo uno o más reflejos en 33 casos (40,2%). En 21 pacientes se obtuvieron dos o más reflejos (21,6%). Se obtuvo el reflejo palmomentoniano en 22 casos (26,8%), el reflejo de prensión o grasping en 11 casos (13,4%), el reflejo de hociqueo en 17 casos (20,7%) y el reflejo glabelar en 21 casos (25,6%). De forma aislada sin otros reflejos, se obtuvo el reflejo palmomentoniano en 7 casos, el reflejo de hociqueo en 2 casos y el reflejo glabelar en 3 casos. En ningún caso el reflejo de prensión apareció de forma aislada. Se obtuvo algún reflejo en 16 de los pacientes con APP (53,3%), en 7 pacientes con Enfermedad de Alzheimer (46,7%), en 2 pacientes con demencia frontotemporal (40,0%), en 8 pacientes con otros diagnósticos (33,3%) y en ninguno de los pacientes control

($p=0,026$). La distribución de los reflejos primitivos en las variantes de APP ha sido descrita previamente (Apartado 4.2.2.).

Se realizó una comparación de medias de los pacientes con y sin reflejos de liberación frontal para las puntuaciones obtenidas en los tests MMSE, ACE, las escalas FAQ e IDDD, así como la edad y los años de evolución de la sintomatología (Tabla 4.53).

Tabla 4.53. Edad, tiempo de evolución, cognición global y estado funcional según la presencia o ausencia de reflejos primitivos.

Prueba de la t de comparación de medias. Se aplica primero la prueba de Levene para la igualdad de varianzas.

| | Reflejos | Media \pm DE | t | p-valor | Diferencia de medias (IC al 95%) |
|------------------|----------|-----------------|------|---------|----------------------------------|
| Edad | Sí | 73,3 \pm 7,5 | 1,3 | 0,180 | 2,9 (-1,3 - 7,2) |
| | No | 70,3 \pm 2,9 | | | |
| Evolución (años) | Sí | 4,2 \pm 3,0 | 1,0 | 0,288 | 0,7 (-0,6 - 2,0) |
| | No | 3,5 \pm 2,9 | | | |
| MMSE | Sí | 18,5 \pm 8,4 | -2,5 | 0,014 | -4,8 ([-8,5] - [-1,0]) |
| | No | 23,3 \pm 5,6 | | | |
| ACE | Sí | 49,1 \pm 25,6 | -3,0 | 0,004 | -17,6 ([-29,5] - [-5,8]) |
| | No | 66,8 \pm 20,6 | | | |
| VLOM | Sí | 3,5 \pm 1,5 | 0,8 | 0,412 | 0,3 (-0,45 - 1,1) |
| | No | 3,1 \pm 1,6 | | | |
| FAQ | Sí | 18,7 \pm 10,9 | 4,3 | <0,0001 | 2,3 (5,4 - 14,9) |
| | No | 8,5 \pm 8,1 | | | |
| IDDD (total) | Sí | 1,8 \pm 0,5 | 4,0 | <0,0001 | 0,4 (0,2 - 0,6) |
| | No | 1,3 \pm 0,2 | | | |

En los pacientes con reflejos primitivos se observa una mayor afectación cognitiva (MMSE, ACE) y funcional (IDDD, FAQ), pero no una mayor edad o tiempo de evolución.

Por otra parte, se comparó el metabolismo cerebral de los pacientes con uno o más reflejos primitivos con los pacientes sin reflejos primitivos, mediante el programa SPM. Se utilizó la prueba de la t para dos muestras independientes (Figura 4.39). El grupo con reflejos de liberación frontal mostró un menor metabolismo en las siguientes regiones: giro frontal superior derecho (coordenadas MNI [22, 16, 68]) e izquierdo ([-24, 22, 62], área 6 de Brodmann); putamen izquierdo ([-12, 12, -6]); y tálamo derecho (núcleo dorsal medial) ([2, -14, 2]). Se observaron asimismo dos clústers de pequeño tamaño en la tonsila cerebelosa ([-44, -50, -46]) y el giro frontal superior (área 6, [-28, -12, 78]). Con el contraste inverso no se obtuvieron resultados.

Con el fin de conocer las regiones con menor metabolismo en los pacientes con cada uno de los reflejos primitivos, se compararon los pacientes con cada uno de los reflejos

con los pacientes sin ningún reflejo primitivo. En primer lugar, se compararon los pacientes con grasping con los pacientes sin reflejos primitivos (Figura 4.40). Se observó que los pacientes con grasping tuvieron un menor metabolismo cerebral en las siguientes regiones: putamen derecho ([18, 10, 0]) e izquierdo ([-14, 12, -2]); giro frontal superior derecho (área 8, [18, 28, 56] y [24, 36 y 48]) e izquierdo (área 9, [-26, 46, 36]; área 6, [-20, 22, 60]); y tálamo derecho (núcleo dorsal medial; [4, -16, 2]). Se halló también un clúster de pequeño tamaño en la ínsula izquierda ([-46, 6, -4]). El contraste inverso, las regiones de mayor metabolismo en los pacientes con grasping, halló dos clústers en la tonsila cerebelosa derecha (lóbulo posterior) ([10, -56, -34; T=4,09; Z=3,81; k=563) y giro precentral en el área 4 de Brodmann ([-20, -22, 60]; T=4,00; Z=3,73; k=160).

Por su parte, en los pacientes con reflejo palmomentoniano se observaron 4 clústers de pequeño tamaño con menor metabolismo, en comparación con los pacientes sin reflejos. Estos clústers fueron: tonsila cerebelosa en el lóbulo posterior izquierdo ([-44, -50, -48], k=106, T=3,98, Z=3,76); sublobar derecho en localización indeterminada ([8, 10, -16], k=55, T=3,55, Z=3,38); frontal inferior izquierdo ([-40, 18, 24], k=13, T=3,39, Z=3,25); temporal superior izquierdo ([-54, 4, -4], k=7, T=3,28, Z=3,15). Los pacientes que únicamente tuvieron el reflejo palmomentoniano positivo, a su vez, tuvieron menos metabolismo en los giros precentral izquierdo ([-70, 6, 20], k=96, T=3,63, Z=3,41; [-60, -2, 56], k=32, T=3,42, Z=3,23) y frontal medio izquierdo ([-52, 22, 50], k=29, T=3,59, Z=3,38) comparado con los pacientes sin ningún reflejo.

Los pacientes con hociqueo presentaron menor metabolismo en el núcleo putamen derecho ([16, 10, -4], k=85, T=3,60, Z=3,42), así como en el giro temporal superior izquierdo ([-54, -14, 0], k=31, T=3,32, Z=3,18).

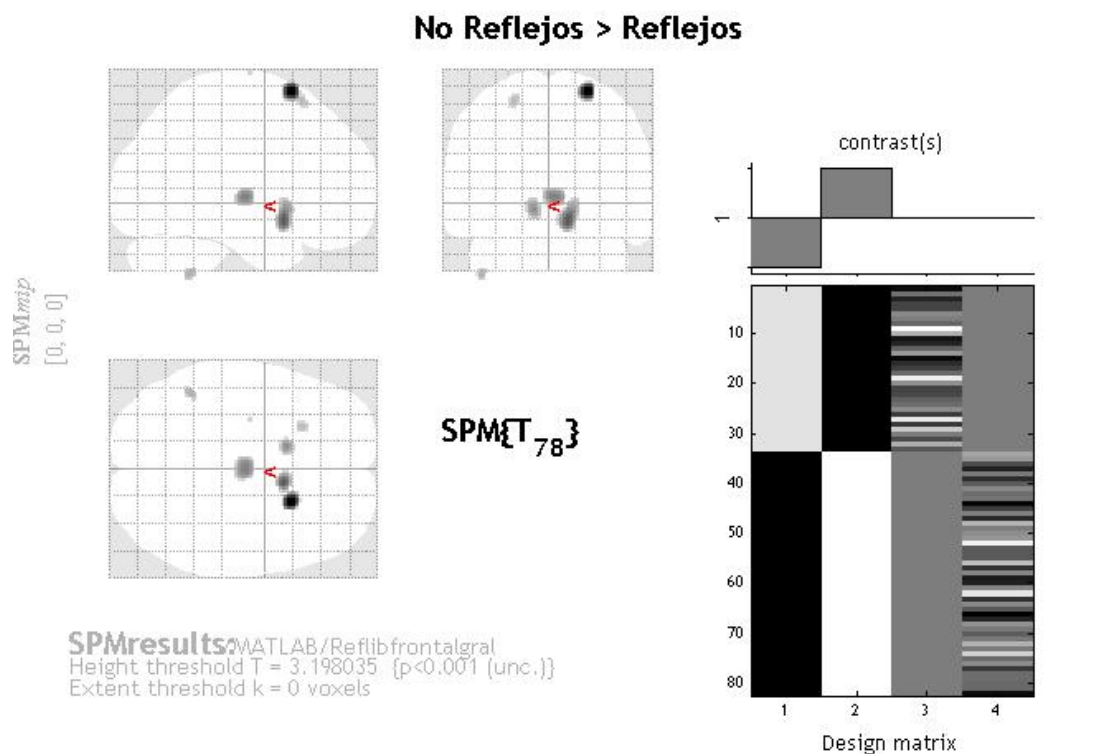
Por último, en la tabla 4.54 se muestran las áreas de menor metabolismo en el grupo de pacientes con reflejo glabellar en comparación con los pacientes sin reflejos primitivos.

Tabla 4.54. Clústers con menor metabolismo cerebral en el grupo de pacientes con reflejo glabelar en comparación con los pacientes sin reflejos primitivos.

Prueba de la t para muestras independientes.

| Condiciones del análisis | | | | | | | Prueba de la <i>t</i> para 2 muestras independientes Grupo con reflejos primitivos: 33 casos. Grupo sin reflejos primitivos: 49 casos. Sin covariantes. | | | | | |
|--------------------------|----------------------------|-----|----|--------------------------|-----|----|--|------------------------------|-----------|----------|------|------|
| k | Coordenadas (x,y,z) MNI | | | Coordenadas Talairach | | | B A | Giro | Lado | Lóbulo | T | Z |
| 670 | 20 | 18 | 66 | 20 | 22 | 60 | 6 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 4,52 | 4,20 |
| | 28 | 8 | 56 | 28 | 11 | 52 | 6 | Frontal medio | Derecho | Frontal | 3,85 | 3,65 |
| 1695 | -22 | 26 | 58 | -21 | 29 | 52 | 8 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 4,45 | 4,14 |
| | -30 | 14 | 50 | -29 | 16 | 46 | 6 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 3,92 | 3,71 |
| | -44 | 22 | 44 | -43 | 23 | 41 | 8 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 3,60 | 3,42 |
| 390 | 18 | 8 | 4 | 17 | 5 | 6 | - | Putamen, lenticular | Derecho | Sublobar | 4,24 | 3,97 |
| 330 | 4 | -16 | 0 | 3 | -17 | 3 | - | Tálamo, núcleo dorsal medial | Derecho | Sublobar | 3,98 | 3,75 |
| 456 | -44 | 10 | -4 | -42 | 6 | 0 | - | Ínsula | Izquierdo | Sublobar | 3,74 | 3,54 |
| 33 | -28 | -10 | 76 | -28 | -5 | 68 | 6 | Frontal superior | Izquierdo | Frontal | 3,63 | 3,46 |
| 138 | 50 | 12 | -2 | 47 | 9 | 2 | 13 | Ínsula | Derecho | Sublobar | 3,56 | 3,39 |
| 58 | 22 | 40 | 44 | 22 | 41 | 40 | 8 | Frontal superior | Derecho | Frontal | 3,50 | 3,34 |
| 9 | -14 | 14 | -2 | -14 | 11 | 1 | - | Caudado, cabeza | Izquierdo | Sublobar | 3,28 | 3,15 |
| 4 | -50 | 4 | 44 | -49 | 5 | 41 | 6 | Frontal medio | Izquierdo | Frontal | 3,25 | 3,12 |

En negrita se muestran los clústers de más de 50 vóxels. El grupo con reflejo glabelar presenta menor metabolismo en la región frontal bilateral, putamen, tálamo e ínsula.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

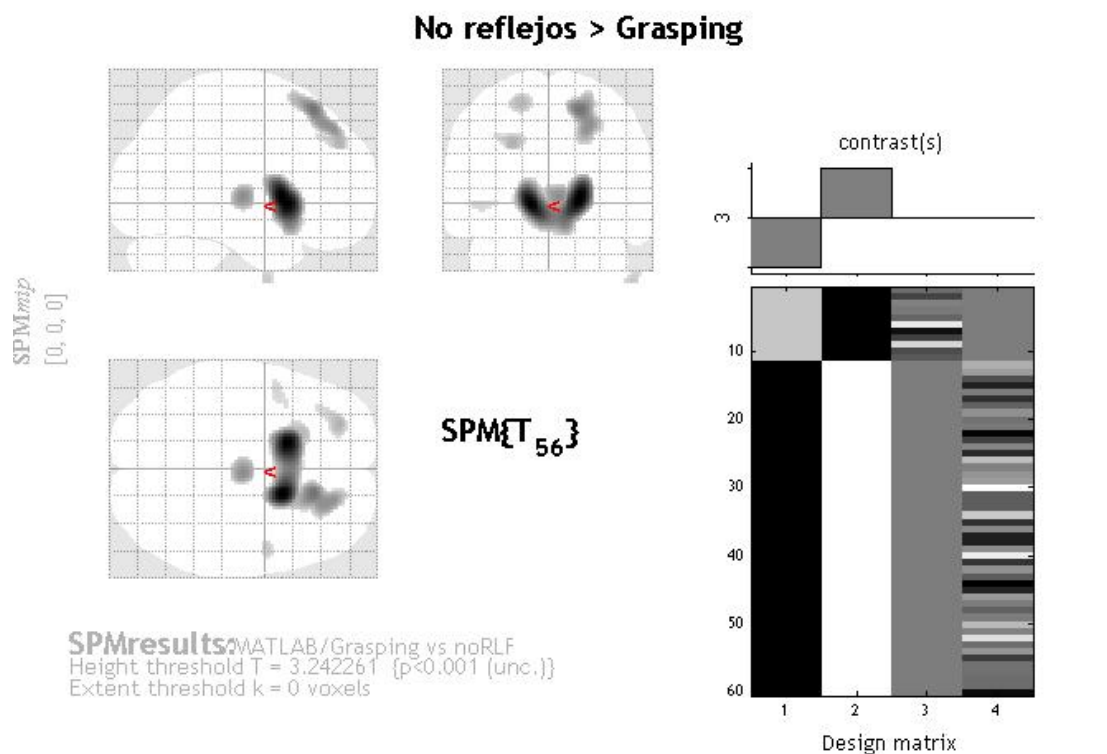
| set-level | | cluster-level | | | | peak-level | | | | | mm mm mm | | |
|--------------|----------|-----------------------|-----------------------|----------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|-------------------|---------------------|------------|------------|------------|
| p | c | p _{FWE-corr} | q _{FDR-corr} | k _E | p _{uncorr} | p _{FWE-corr} | q _{FDR-corr} | T | (Z _E) | p _{uncorr} | | | |
| 0.052 | 7 | 0.797 | 0.889 | 87 | 0.480 | 0.420 | 0.898 | 3.93 | 3.74 | 0.000 | 22 | 16 | 68 |
| | | 0.677 | 0.889 | 155 | 0.340 | 0.705 | 0.898 | 3.62 | 3.47 | 0.000 | 10 | 10 | -12 |
| | | 0.730 | 0.889 | 124 | 0.395 | 0.811 | 0.898 | 3.50 | 3.36 | 0.000 | 2 | -14 | 2 |
| | | 0.815 | 0.889 | 77 | 0.508 | 0.851 | 0.898 | 3.44 | 3.31 | 0.000 | -12 | 12 | -6 |
| | | 0.931 | 0.939 | 14 | 0.805 | 0.908 | 0.898 | 3.34 | 3.22 | 0.001 | -44 | -50 | -46 |
| | | 0.922 | 0.939 | 19 | 0.766 | 0.925 | 0.898 | 3.31 | 3.19 | 0.001 | -24 | 22 | 62 |
| | | 0.959 | 0.963 | 1 | 0.963 | 0.949 | 0.898 | 3.25 | 3.13 | 0.001 | -28 | -12 | 78 |

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar

Height threshold: T = 3.20, p = 0.001 (0.964)
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (0.964)
Expected voxels per cluster, <k> = 183.781
Expected number of clusters, <c> = 3.32
FWEp: 4.719, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 78.0]
FWHM = 22.7 23.8 25.1 mm mm mm; 11.4 11.9 12.6 (voxels)
Volume: 4013424 = 501678 voxels = 283.5 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 1702.30 voxels)

Figura 4. 39. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con reflejos primitivos en comparación con el grupo sin reflejos primitivos.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

| set-level | | cluster-level | | | | peak-level | | | | | mm mm mm | | |
|--------------|----------|---------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|------------|------------|------------|
| p | c | p_{FWECor} | q_{FDRCor} | k_E | p_{uncor} | p_{FWECor} | q_{FDRCor} | T | (Z_{Ξ}) | p_{uncor} | | | |
| 0.050 | 7 | 0.007 | 0.014 | 2163 | 0.002 | 0.016 | 0.031 | 5.24 | 4.70 | 0.000 | 18 | 10 | 0 |
| | | | | | | 0.020 | 0.031 | 5.17 | 4.65 | 0.000 | -14 | 12 | -2 |
| | | 0.211 | 0.253 | 597 | 0.072 | 0.299 | 0.358 | 4.17 | 3.88 | 0.000 | 18 | 28 | 56 |
| | | | | | | 0.486 | 0.358 | 3.93 | 3.68 | 0.000 | 24 | 36 | 48 |
| | | 0.534 | 0.542 | 247 | 0.232 | 0.477 | 0.358 | 3.94 | 3.69 | 0.000 | 4 | -16 | 2 |
| | | 0.702 | 0.633 | 140 | 0.368 | 0.734 | 0.575 | 3.65 | 3.44 | 0.000 | -26 | 46 | 36 |
| | | 0.774 | 0.633 | 99 | 0.452 | 0.789 | 0.592 | 3.58 | 3.38 | 0.000 | -20 | 22 | 60 |
| | | 0.909 | 0.728 | 25 | 0.728 | 0.890 | 0.745 | 3.43 | 3.25 | 0.001 | 52 | 0 | -50 |
| | | 0.874 | 0.728 | 44 | 0.630 | 0.932 | 0.817 | 3.34 | 3.17 | 0.001 | -46 | 6 | -4 |

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar

Height threshold: $T = 3.24$, $p = 0.001$ (0.963)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (0.963)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 186.218$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 3.29$
FWEp: 4.859, FDRp: 5.169, FWEC: 2163, FDRc: 2163

Degrees of freedom = [1.0, 56.0]
FWHM = 23.2 24.1 25.6 mm mm mm; 11.6 12.1 12.8 {voxels}
Volume: 4023232 = 502904 voxels = 270.2 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 1790.57 voxels)

Figura 4. 40. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con reflejo de presión en comparación con el grupo sin dicho reflejo.

5. DISCUSIÓN

La APP es una de las entidades en que se está produciendo un mayor avance dentro de las enfermedades neurodegenerativas. Este avance, además, se ha producido especialmente desde el punto de vista clínico. La APP puede ser el origen de un gran abanico de enfermedades neurodegenerativas, por lo que es importante seguir avanzando en el conocimiento. Además, el estudio de los pacientes con APP aporta información relevante para la neurociencia del lenguaje, siendo una nueva fuente de información complementaria a los estudios que se realizan en pacientes afásicos de otras causas y con las técnicas de imagen funcional.

En el presente trabajo se ha realizado un estudio clínico y de FDG-PET de la APP. Se han incluido asimismo pacientes con otros tipos de demencias y enfermedades neurodegenerativas con las que poder contrastar los resultados obtenidos.

Se trata del primer estudio de estas características realizado en España y con pacientes castellanohablantes; y el segundo en evaluar la topografía de las tres variantes de APP sin hipótesis a priori, habiéndose realizado el primero con RM. Asimismo, es el primer estudio que realiza una validación de los nuevos criterios de clasificación de la APP de forma prospectiva y con FDG-PET.

A continuación se tratarán los principales resultados obtenidos de acuerdo con las hipótesis y objetivos planteados previamente.

5.1. Afasia progresiva primaria

5.1.1. Características demográficas y factores asociados.

La edad de inicio en nuestra muestra fue de $75,9 \pm 7,9$ años, siendo menor en el grupo de APP-S, en que la edad media de inicio fue de $64 \pm 5,5$ años. Esto contrasta con estudios iniciales que situaban la edad de inicio habitual de la APP entre los 55-65 años, considerándola una enfermedad característica de la presenectud (Mesulam 2001). Nuestra serie de pacientes con APP, en cambio, es la que incluye pacientes con mayor edad de las publicadas en la literatura. La revisión realizada por Westubury y Bub de los artículos publicados hasta 1997 en inglés y francés estima una edad media de inicio de

59,1 años. Sin embargo, esta revisión utiliza los datos procedentes de artículos realizados a partir de series de casos, y por lo tanto, tiene las limitaciones de este tipo de estudios. Asimismo, las series de la literatura en ocasiones incluyen pacientes a los que se ha sometido a varias pruebas diagnósticas, lo que puede constituir un sesgo de selección en la edad de los pacientes. La base poblacional del Hospital Clínico tiene una edad media avanzada, siendo una de las áreas sanitarias con mayor prevalencia de población anciana de la Comunidad de Madrid. A pesar de ello, nuestros datos sugieren que la edad de inicio está próxima a otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, pudiendo incluso ser más frecuente en la senectud. Tal vez la afasia semántica podría ser una excepción, aunque nuestros datos no permiten establecer conclusiones definitivas en este sentido. Observamos además una menor frecuencia de pacientes con APP-S, lo que también se observa en otra de las series de APP publicadas en nuestro país (Gil-Navarro y cols 2013a), contrariamente a lo que sucede en las series de países de habla inglesa en que la APP-S es al menos tan frecuente como los otros tipos de APP.

Respecto al sexo, observamos una ligera mayor prevalencia de mujeres, similar a los datos reportados por Gorno-Tempini (Gorno-Tempini y cols 2004), pero en una proporción similar a los otros tipos de demencias estudiados. En la tabla 5.1. se muestran la edad media y sexo de los pacientes reportados en varias de las series clínicas publicadas, con el tipo de APP en caso de que se especificara en el estudio.

Aunque no se halló en ningún paciente el antecedente personal de dislexia, sí se observó una mayor frecuencia de dislexia en la familia de los pacientes con APP, comparado con el resto de grupos, tanto de demencia tipo Alzheimer, los otros grupos de patologías y los casos cognitivamente normales, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En nuestro conocimiento, sólo otro trabajo en la literatura ha analizado esta asociación, encontrando un 14,8% de pacientes con APP con antecedentes personales de dislexia y un 29,6% con antecedentes familiares, tasa superior a los otros grupos en que se realizó el estudio (1,4% y 6,8% de antecedentes personales y familiares, respectivamente, de dislexia en controles sanos, y 4,5% y 10,5% en demencia tipo Alzheimer) (Rogalski y cols 2008). Nuestros resultados parecen confirmar que pueda existir una relación entre la dislexia y la APP, de modo que ciertos pacientes pudieran presentar una mayor susceptibilidad de las regiones y redes neurales

encargadas del lenguaje en el proceso de la neurodegeneración. Esta podría ser una hipótesis particularmente interesante en la relación entre la APP-L y la enfermedad de Alzheimer. En nuestro estudio, la frecuencia de dislexia es baja, lo que probablemente se encuentra en relación con la baja escolaridad de muchos de los pacientes. Asimismo, la escolaridad fue menor en el grupo de pacientes con demencia tipo Alzheimer con predominio de los síntomas lingüísticos, en comparación con los pacientes con un curso típico con predominio de memoria. Esto sugiere que ciertos factores como la dislexia o la baja escolaridad podrían explicar por qué un proceso difuso como la enfermedad de Alzheimer puede manifestarse de forma asimétrica en ciertos grupos de pacientes, sugiriendo que las redes del lenguaje pueden ser más vulnerables en determinadas poblaciones, bien por un factor familiar o hereditario como la dislexia, bien por un factor adquirido como la baja escolaridad. Dicha asimetría no sólo se referiría a la forma de manifestarse clínicamente, sino que también tendría sus implicaciones anatómicas, dado que la alteración en FDG-PET también es asimétrica. Dicho de otro modo, independientemente de que determinados pacientes puedan tener más o menos manifestaciones clínicas o discapacidad por su nivel de escolaridad (reserva cognitiva), la asimetría en FDG-PET, tanto en el grupo de pacientes con APP como en los pacientes con EA con predominio de la afasia, sugiere que el proceso de la neurodegeneración también es asimétrico. Esto abre la posibilidad a que factores individuales no sólo intervengan en las manifestaciones clínicas como se ha postulado con la hipótesis de la reserva cognitiva, sino también en determinar la vulnerabilidad de ciertas topografías cerebrales dentro del proceso de neurodegeneración.

Otro de los factores de riesgo implicados en la APP, el antecedente de vasectomía, no se observó en ningún paciente. Sin embargo, sólo se observó un caso de vasectomía entre los demás pacientes. Esto contrasta con dos estudios del grupo de Mesulam, quienes encuentran una prevalencia del 40% en 47 pacientes con APP, comparado con el 16% de 57 individuos con cognición normal (Weintraub y cols. 2006). Posteriormente este estudio ha sido replicado por el mismo grupo, observando una prevalencia del 38,6% en 57 pacientes con APP, en comparación con el 18,2% de 44 pacientes con demencia frontotemporal variante conductual y el 9,7% de 93 individuos cognitivamente normales (Rogalski y cols 2013). Nuestros resultados no confirman en una población independiente de la original del grupo de Mesulam la asociación entre la APP y la vasectomía. Sin embargo, en nuestro medio en décadas previas la vasectomía se realizó

con menor frecuencia que en comparación con Estados Unidos, por lo que para conocer la influencia de esta técnica en la APP habría que conocer la frecuencia de APP en las dos poblaciones, dato que desafortunadamente no es conocido. Otro dato en contra del papel de la vasectomía en la APP es la ausencia de una plausibilidad biológica demostrada, ya que aunque se ha sugerido su papel como desencadenante de un proceso autoinmune, no se han encontrado evidencias en la histopatología que apoyen esta hipótesis, y tampoco se halla una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en los pacientes con APP (Decker y Heilman 2008).

Tabla 5.1. Edad y sexo en diferentes estudios de APP.

| Estudio | Número de pacientes | Edad media | Sexo (% varones) |
|--------------------------------|---------------------|-------------|------------------|
| Presente estudio | 12 APP-G | 75,5 ± 10,1 | 5 (41,7%) |
| | 3 APP-S | 69,3 ± 4,1 | 2 (66,7%) |
| | 15 APP-L | 77,3 ± 5,6 | 5 (33,3%) |
| Gil-Navarro y cols 2013a | 15 APP-G | 63,5 ± 7,8 | 7 (47%) |
| | 5 APP-S | 62,8 ± 9,6 | 3 (60%) |
| | 7 APP-L | 64,2 ± 7,5 | 0 (0%) |
| Leyton y cols 2011 | 15 APP-G | 67 (48-84) | 10 (66%) |
| | 14 APP-S | 64 (53-73) | 12 (86%) |
| | 18 APP-L | 67 (54-79) | 5 (18%) |
| Rohrer y cols 2010c | 14 APP-G | 71,8 ± 6,8 | 10 (71,8%) |
| | 9 APP-S | 62,3 ± 9,0 | 3 (33,3%) |
| | 9 APP-L | 64,1 ± 7,4 | 5 (55,6%) |
| Le Rhun y cols 2005 | 49 APP | 62 (49-73) | 28 (57,1%) |
| Gorno-Tempini y cols 2004. | 11 APP-G | 67,9 ± 5,8 | 3 (27%) |
| | 10 APP-S | 63,0 ± 5,8 | 5 (50%) |
| | 10 APP-L | 72,0 ± 8,5 | 5 (50%) |
| Sonty y cols 2003 | 11 APP | 63,4 ± 4,6 | 5 (45,4%) |
| Westbury y Bub 1997 (revisión) | 112 APP | 59,1 ± 9,6 | 73 (66%) |

5.1.2. Clínica y neuroimagen funcional de las tres variantes: validez de los nuevos criterios.

El documento publicado por Gorno-Tempini y colaboradores en 2011 estableciendo unos criterios de consenso para el diagnóstico de APP y sus variantes puede ser de gran importancia en el manejo y en la investigación llevada a cabo en la APP. Uno de los problemas más importantes en esta entidad ha sido la disparidad de clasificaciones

clínicas utilizadas por los diferentes grupos de investigación; como consecuencia de ello muchos de los estudios realizados son poco comparables.

En nuestro estudio se utilizaron los mencionados criterios de forma prospectiva desde el momento de la valoración de los pacientes. Tras la aplicación de los criterios diagnósticos en nuestra muestra encontramos que 29 de los 32 (90,6%) pacientes fueron clasificables. De los 3 no clasificables, 2 de ellos (66,6%) no tuvieron alteraciones en FDG-PET. Considerando el tipo clínico y el tipo esperado de acuerdo con la localización de las alteraciones en FDG-PET utilizando SPM, se halló una sensibilidad de 96,1%, una especificidad de 33,3%, un valor predictivo positivo de 86,2% y un valor predictivo negativo de 66,6%. Teniendo en cuenta cada tipo de afasia, las cifras de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los criterios de cada una de las variantes fueron altas, generalmente superiores al 90%. Sin embargo, se observó una sensibilidad notablemente baja (60%) para el diagnóstico de APP-S y un valor predictivo positivo también menor (78,5%) para el diagnóstico de APP-L. Esto traduce un sobrediagnóstico de la APP-L en detrimento especialmente de la APP-S y en menor medida de la APP-G. Uno de los criterios fundamentales para el diagnóstico de APP-L es el fallo en la repetición de frases y oraciones, dato semiológico que en la clasificación hace orientar el diagnóstico hacia APP-L. Sin embargo, en nuestro estudio se pudo observar que la repetición de frases, utilizando el test ACE, no fue diferente en las tres formas clínicas de APP, como tampoco la repetición de palabras. El trastorno de la repetición o disecofemia es inherente a muchos tipos de afasias, y aunque la disecofemia amnésica se ha relacionado con la afasia logopénica o fonológica, no es en absoluto exclusiva de este tipo de afasia. De hecho, los pacientes con agramatismo también pueden tener dificultades en la repetición de frases largas, como también los pacientes con dificultades en la comprensión y afasia semántica. Esto se puede explicar porque la repetición es un proceso multifactorial en que intervienen varias áreas y funciones cerebrales que incluyen la percepción y la producción del lenguaje pero también otros elementos como la atención y la memoria de trabajo fonológica (Ardila 2010; Friederici y Gierhan 2013). Para el diagnóstico de APP-L también se exige que el conocimiento de los objetos y palabras sencillas se encuentre respetado. En cambio, para el diagnóstico de APP-S debe existir una alteración en la comprensión de palabras sencillas junto con una repetición respetada. Sin embargo, una de las características principales de la afasia semántica, la pérdida del conocimiento semántico de las

palabras, en fases iniciales puede ser exclusiva de palabras de uso poco común; y, además, la repetición en la APP-S también puede estar alterada. Estos motivos parecen ser la explicación del sobrediagnóstico de APP-L observado en nuestro estudio tras la aplicación de los criterios. Por otro lado, en uno de los pacientes de la serie con APP-L, diagnóstico confirmado mediante FDG-PET, no existía alteración en la repetición. Por lo tanto, de acuerdo con los datos del presente estudio, sería recomendable adaptar los criterios de APP-L, restando importancia al trastorno de la repetición, que proponemos podría pasar a considerarse un criterio de segunda línea pero no obligatorio dado que en las otras variantes también se altera y por lo tanto puede confundir en el diagnóstico. Y, asimismo, debería concederse mayor importancia al diagnóstico diferencial con la APP-S y la APP-G.

En el diagnóstico diferencial con la APP-G, dos elementos del lenguaje se comportaron diferente en este tipo de afasia en comparación con los otros tipos: la articulación y la gramática. La alteración de la articulación fue evidente en 5 (41,6%) de los 12 pacientes con APP-G, y no apareció en pacientes con otro tipo de APP. Por lo tanto, se trata de un elemento semiológico de gran especificidad, aunque poco sensible. Además, el tipo de alteración del habla también podría sugerir la patología subyacente, de modo que la disartria espástica sugeriría una enfermedad de motoneurona (proteínopatía TDP-43) (Diéguez-Vide y Peña-Casanova 2012), mientras que una disartria extrapiramidal o una apraxia del habla implicaría una degeneración cortico-basal o una parálisis supranuclear progresiva (taupatías) (Josephs y cols 2006b). Esta distinción semiológica del trastorno del habla y su asociación con evolución a diferentes formas *plus* también ha sido observada en nuestra serie.

Otros aspectos como la valoración de la fluencia pueden resultar útiles, si bien la distinción entre la hipofluencia cuantitativa, más propia de la APP-G, y la hipofluencia cualitativa (Diéguez-Vide y Peña-Casanova 2012), propia de la APP-L, puede ser en ocasiones complicada y suele ser una distinción en cierto modo cualitativa (valga la redundancia), que de hecho no está incluida en la escala PASS.

En nuestro conocimiento, hasta la fecha sólo se ha publicado otro estudio que haya evaluado los nuevos criterios diagnósticos (Sajjadi y cols 2012). En este estudio se reclutaron 42 pacientes con APP, siendo evaluados con una batería que incluía

diferentes instrumentos neuropsicológicos (MMSE, ACE, Span verbal, fluencias, VOSP, figura de Rey y TMT-A) y lingüísticos (subtests específicos que evaluaron comprensión, nominación, repetición, conocimiento semántico, gramatismo y habla), comparándose los resultados obtenidos con un grupo de 30 controles sanos unidos por edad y escolaridad. Tras la aplicación de los criterios en base a los tests utilizados quedaron sin clasificar el 41,3% de los pacientes, un 28,3% fueron clasificados como APP-S, un 26,1% como APP-G y un 4,3% como APP-L. A partir de estos datos, los autores cuestionan el grupo de la APP-L (sólo 2 pacientes en su muestra). Nuestros resultados son claramente diferentes a los de este estudio, ya que observamos que prácticamente todos los pacientes son clasificables, y de los 3 no clasificables, sólo uno tuvo hallazgos en PET congruentes con una variante de APP. Los otros dos casos, por lo tanto, probablemente supongan pacientes en un estadio precoz de los síntomas en que los hallazgos clínicos y de neuroimagen todavía no permiten su correcta clasificación. Nuestro estudio, además, tiene confirmación con FDG-PET. El motivo de la divergencia de nuestros resultados con los del citado estudio probablemente se explique por las diferencias metodológicas entre ambos estudios. A pesar de que el estudio de Sajjadi y colaboradores incluye una evaluación neuropsicológica exhaustiva, utiliza como criterio para considerar un aspecto del lenguaje como deficitario (por ejemplo, la repetición, la comprensión o el agramatismo) que la puntuación obtenida sea inferior a 1,5 desviaciones estándar que la población control. Sin embargo, los pacientes con afasia no siguen una distribución comparable con los valores de la población general, por lo que la comparación con sujetos normales aporta poco y necesitan de sus propios valores de referencia de sujetos afásicos, como se pone de manifiesto en los trabajos de Peña-Casanova sobre el perfil de afasias del Test Barcelona (Peña-Casanova 2005). También se ha publicado otro estudio que ha valorado la capacidad clasificatoria de los pacientes en los tres tipos, si bien utiliza un abordaje diferente mediante un criterio clínico y un algoritmo a partir de una escala de evaluación breve del lenguaje, por lo que no analiza directamente los criterios diagnósticos (Leyton y cols 2011). Sin embargo, encuentra una tasa de clasificación de 95%, cifra más próxima por lo tanto a nuestro estudio que al del grupo de Sajjadi (Sajjadi y cols 2012).

En conclusión, nuestro estudio demuestra que, con los nuevos criterios, se puede alcanzar un diagnóstico certero en un alto porcentaje de casos, y para este diagnóstico no es estrictamente necesario realizar un estudio neurolingüístico exhaustivo o utilizar

una amplia batería de tests. Esto permite su aplicación a la práctica clínica, además de su uso para investigación. No obstante, según los resultados de este estudio, podrían ser recomendables algunas adaptaciones de los criterios previamente mencionados, así como profundizar en el estudio de ciertos elementos que permitan la diferenciación entre los diferentes tipos de APP. En este sentido, son necesarios datos de referencia de los rendimientos de cada grupo de APP en algunos aspectos del lenguaje. Así, sería importante disponer de datos de referencia de ciertos tests de evaluación neuropsicológica, como por ejemplo el test Pirámides y Palmeras para la valoración de la semántica, en pacientes con APP que permitan el diagnóstico diferencial entre los tipos desde fases iniciales. También puede resultar importante la obtención de diferencias cualitativas, como el mayor déficit en la nominación de verbos y sustantivos hallado en la APP-G y APP-S, respectivamente (Thompson y cols 2012). La aplicación de los datos normativos utilizados en pacientes cognitivamente normales o sin trastornos del lenguaje, como se ha visto en el trabajo de Sajjadi y colaboradores (Sajjadi y cols 2012), probablemente no logra una adecuada clasificación entre las variantes. No obstante, dado el carácter progresivo de la APP, la utilización de datos de referencia entraña la dificultad de tener en cuenta el momento evolutivo del paciente; más aún si tenemos en cuenta que la evolución de cada paciente es diferente. Esto refuerza la utilidad de la confirmación del diagnóstico con pruebas complementarias como FDG-PET.

La aplicación de los criterios, además, obtuvo una concordancia alta con los patrones de metabolismo cerebral previamente descritos para las tres variantes (Gorno-Tempini y cols 2004). El metabolismo cerebral en los tres tipos de APP en nuestra muestra fue diferente en cada forma clínica. De modo general, la APP-G se asoció a hipometabolismo frontal izquierdo; la APP-S a hipometabolismo temporal anterior izquierdo; y la APP-L a hipometabolismo temporo-parietal izquierdo. Además de estudiar el metabolismo cerebral en cada forma clínica comparado con los controles, se estudiaron por grupos los pacientes que tenían un diagnóstico de una forma clínica asociada a confirmación por neuroimagen funcional, con el fin de evitar la influencia en los resultados de pacientes que hubieran sido incorrectamente clasificados.

En el grupo de APP-G se observó un menor metabolismo cerebral localizado, principalmente, en un clúster de gran tamaño que incluyó los giros frontal medio,

precentral e inferior izquierdos, correspondientes a las áreas de Brodmann 6, 9, 43, 44, 48 y 55. Esta topografía incluye la región conocida como área de Broca (Figura 5.1.), en concreto la pars opercularis (área 44 de Brodmann). La máxima significación se alcanzó, sin embargo, en el córtex premotor en su zona ventral, en una localización anatómica por tanto superior a la del área de Broca. No obstante, el pico de máxima significación puede estar situado en una localización alejada del centro del clúster. La topografía encontrada en nuestro estudio coincide con la hallada mediante RM por Gorno-Tempini y cols (2004). La zona de afectación en la APP-G se extendió por la región perisilviana e ínsula anterior, en una localización superior al corte en que se visualizan las astas frontales de los ventrículos laterales. Se trata de una topografía superior y anterior que la encontrada en otro estudio con FDG-PET (Nestor y cols 2003), cuya topografía no ha sido replicada. Por lo tanto, el área hipometabólica en los pacientes con APP-G en nuestro estudio excede a la propia área de Broca, entendiendo como tal la región posterior del giro frontal inferior, y se extiende por el córtex premotor. Este hecho parece razonable, ya que después de muchos años de debate, hoy en día parece estar bien documentado que la lesión aislada del área de Broca *no* produce afasia de Broca, sino que para que ésta se produzca la lesión debe ser más extensa (Mohr y cols 2004; Keller y cols 2009). Es por este motivo que, aunque la clásica área de Broca sigue considerándose una región muy importante en la producción del lenguaje y posiblemente suponga una estación final en la función articulatoria (Poeppel y Hickok 2004; Dronkers y cols 2007; Keller y cols 2009), cada vez hay más evidencias que apoyan la inclusión de otras áreas colindantes en la red del lenguaje del lóbulo frontal izquierdo (Hagoort 2005). Por lo tanto, es esperable que en un cuadro como la APP-G, con importantes similitudes clínicas con la afasia de Broca, la lesión también deba ser más extensa, al igual que sucede en las afasias de causa vascular (Mohr y cols 2004). Por otro lado, no encontramos en los pacientes con APP-G afectación significativa de la pars triangularis (área 45 de Brodmann). Esto puede ser interesante desde el punto de vista anatómico y funcional, ya que hasta el momento no existe evidencia de que las áreas 44 y 45 de Brodmann funcionen de forma unificada, y desde el punto de vista citoarquitectónico también existen claras diferencias como la ausencia de capa granular en el área 44 (Amunts y cols 1999; Hagoort 2005). Por el contrario, la subdivisión del área de Broca en estas dos áreas parece ser demasiado simplista con el análisis con técnicas más modernas como la densidad de receptores (Amunts y cols

2010); y en trabajos recientes se destaca el papel del área 44 en detrimento del área 45 en el procesamiento de estructuras sintácticas complejas (Friderici y Gierhan 2013).

No encontramos afectación de estructuras subcorticales en el grupo de APP-G como ha sido hallado en el estudio de Gorno-Tempini y colaboradores, que hallaron dos clústers en el núcleo caudado bilateralmente y el núcleo putamen izquierdo (Gorno-Tempini y cols 2004). Sin embargo, sí se observó en el grupo de APP-G un segundo clúster en región frontal medial superior (área 6 y área 8), correspondiente al córtex premotor dorsal, y que coincide con uno de los clústers más significativos encontrados en los pacientes con parálisis supranuclear progresiva en nuestro estudio. Es probable, por lo tanto, que tanto la afectación de ganglios basales como de la región frontal medial sean localizaciones anatómicas que impliquen la progresión de la APP-G, especialmente hacia parkinsonismos atípicos. Este clúster más medial se corresponde anatómicamente con el área motora suplementaria y el córtex premotor, que por otra parte han sido las regiones identificadas por Josephs y colaboradores como causantes de la apraxia del habla progresiva primaria (Josephs y cols 2011). No obstante, esta topografía entra en contradicción con los estudios realizados en pacientes con ictus, que sitúan la lesión en la apraxia del habla en el opérculo frontal (Mohr y cols 2004). En cualquier caso, la apraxia del habla progresiva se ha asociado al diagnóstico clínico y patológico de taupatía, bien de parálisis supranuclear cuando ocurre de forma aislada o predominante, bien al diagnóstico de degeneración cortico-basal cuando ocurre asociada a afasia (Josephs y cols 2006). En nuestra muestra, además, esta región no se encuentra afectada en los pacientes con APP-G y enfermedad de motoneurona, como se comentará más adelante, lo que sugiere la importancia de esta zona en el grupo de APP-G con evolución a parkinsonismos atípicos.

Por lo tanto, en nuestro estudio encontramos una afectación importante en la APP-G del córtex premotor (especialmente ventral), no limitándose el área de hipometabolismo únicamente al área de Broca. El papel del córtex premotor izquierdo en el lenguaje es cada vez más reconocido, existiendo evidencias de estudios de lesionados cerebrales, de estimulación intraoperatoria y de neuroimagen funcional (Duffau y cols 2003; Scott y cols 2009). Además, forma parte de la vía dorsal del lenguaje, estando conectado con otras estructuras clave mediante el fascículo longitudinal superior (Saur y cols 2008).

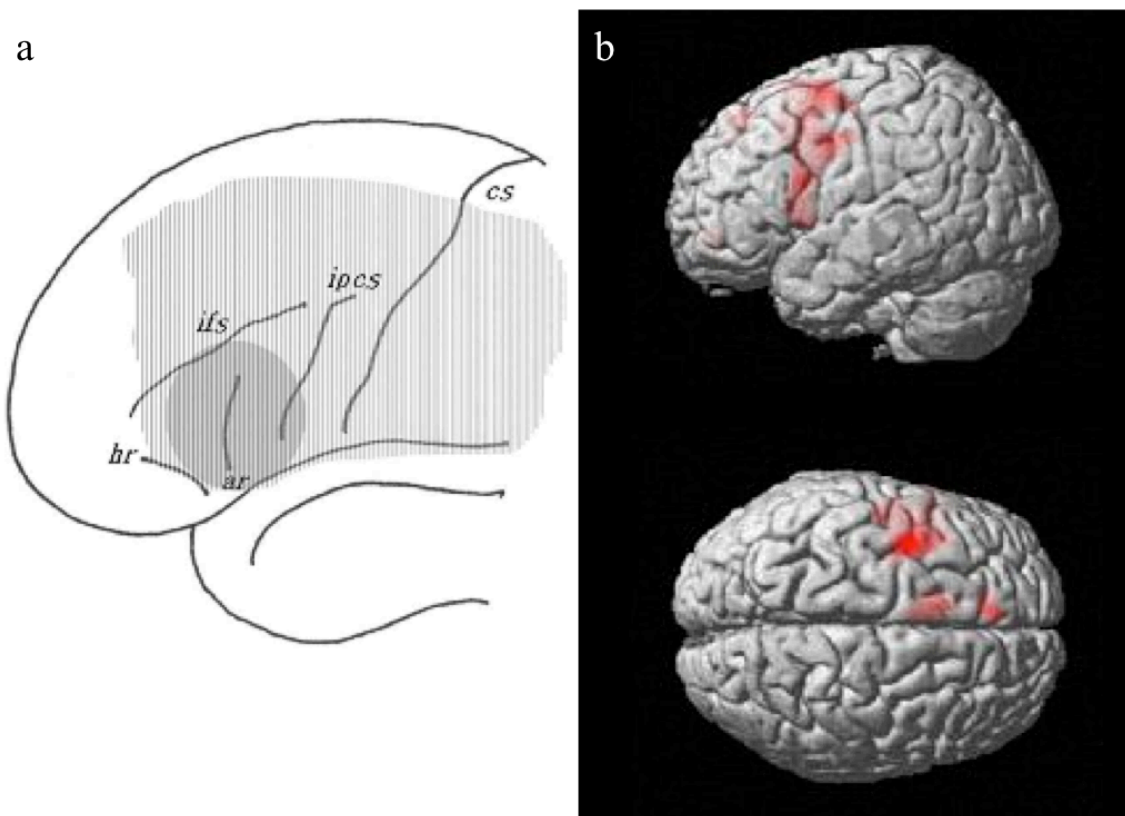


Figura 5. 1. Área de Broca y topografía de la APP-G: comparativa. A la izquierda (a), representación de las regiones que causan afasia de Broca (gris claro) y la región considerada como área de Broca (gris oscuro) (Representación obtenida de Keller y cols 2009). A la derecha (b), imagen renderizada del mapa SPM que representa las regiones con menor metabolismo cerebral en el grupo de APP-G con apoyo de imagen comparado con controles sanos ($p < 0,001$).

Respecto a la APP-S, el estudio del metabolismo cerebral reveló la afectación de la parte anterior de los giros temporal superior, medio e inferior, así como el giro fusiforme y uncus temporal. Se observó asimismo un clúster de menor tamaño en la región homóloga del lóbulo temporal derecho. Esta región coincide con los estudios previos de metabolismo cerebral y grosor cortical realizados en la APP-S (Chan y cols 2001; Diehl y cols 2004), y confirma la atrofia e hipometabolismo selectivos del lóbulo temporal anterior de forma bilateral y asimétrica, con un gradiente de afectación antero-posterior. La afectación de esta región en la APP-S es uno de los argumentos principales para considerar al lóbulo temporal anterior como el “núcleo” de la información semántica distribuida por el córtex, si bien existen otras hipótesis sobre el papel de esta región en la memoria semántica (Williams y cols 2005; Binder y cols 2009; Simmons y Martin 2009; Cuetos Vega 2012). También hallamos un clúster de menor tamaño en los

giros frontal medial e inferior, que puede corresponder con la evolución de la enfermedad.

En la tercera variante, la APP-L, se halló un menor metabolismo cerebral en los giros temporal medio, inferior y superior izquierdos, así como en el lóbulo parietal izquierdo en los giros supramarginal y angular. Estas regiones corresponden a las áreas 20, 21, 22, 39 y 40 de Brodmann. Esta localización coincide en gran medida con la descrita previamente en resonancia magnética (Gorno-Tempini y cols 2004), si bien en nuestra muestra no hallamos afectación hipocámpica izquierda ni del giro angular derecho. La ausencia de afectación hipocámpica y del cíngulo posterior (Leech y cols 2012), en contraposición con los pacientes con enfermedad de Alzheimer típica puede justificar la preservación de la memoria en la APP-L. No obstante, en la mayoría de estudios con FDG-PET en enfermedad de Alzheimer no se ha hallado un hipometabolismo hipocámpico significativo (Maldjian y Whitlow 2012), pero sí del cíngulo posterior. Por lo tanto, dado que hipocampo y cíngulo posterior son las regiones que se afectan más precozmente en la enfermedad de Alzheimer típica (Silverman 2009), y especialmente el cíngulo posterior en FDG-PET, su indemnidad en la APP-L demuestra que se trata de una entidad propia con una topografía diferenciada de la enfermedad de Alzheimer. La APP-L se ha asemejado a la afasia de conducción de repetición, en que existen dificultades especialmente en la repetición de frases largas y parafasias fonémicas, y se relaciona con problemas en la memoria de trabajo fonológica o auditivo-verbal a corto plazo (Gorno-Tempini y cols 2008; Diéguez-Vide y Peña-Casanova 2012). Según el modelo clásico de Wernicke-Lichtheim esta afasia se produciría por lesión del fascículo arqueado con la consiguiente desconexión de las áreas de Broca y Wernicke. Sin embargo, este fascículo según el conocimiento actual no parece conectar el área de Broca, sino la región premotora izquierda, y además la afasia de conducción se ha asociado con lesiones en la región temporo-parietal izquierda (Bernal y Ardila 2009). En concreto, la región anatómica involucrada ha sido el giro temporal superior y el giro supramarginal izquierdo, postulándose el área parieto-temporal silviana (conocida como Spt) como una región relevante en la memoria de trabajo fonológica (Buchsbaum y cols 2011). Estas zonas son las que encontramos alteradas en la APP-L, lo que sugiere una fisiopatología similar a la afasia de conducción clásica.

Encontramos además tres pacientes en que no se hallaron alteraciones del metabolismo cerebral que orientaran hacia un subtipo, tanto mediante el análisis visual como con SPM. Dos de los pacientes presentaban únicamente anomia, mientras que el otro paciente cumplía criterios de APP-G con anomia, hipofluencia cuantitativa y agramatismo. La normalidad del metabolismo cerebral supone la posibilidad de un error del diagnóstico clínico o un falso negativo de la FDG-PET. Dado que los tres pacientes continuaron progresando clínicamente tras el estudio inicial y que la FDG-PET se realizó en los tres casos con menos de 2 años de evolución y con todavía escasa sintomatología, parece probable que se trata de tres pacientes estudiados en un estadio precoz. Josephs y cols (2010) encontraron 3 de los 24 pacientes que incluyeron en su estudio de FDG-PET con un metabolismo normal, por lo que es probable que existan casos en que la FDG-PET no sea diagnóstica, especialmente en fases iniciales.

Observamos en la muestra cierto solapamiento en las regiones de hipometabolismo cerebral entre las formas clínicas. Este solapamiento, además, no se explica únicamente por la mala clasificación clínica de los pacientes, dado que también está presente cuando se analizan los grupos de APP incluyendo los pacientes en que el diagnóstico ha tenido la confirmación con FDG-PET. Es probable que con la evolución se afecten otras regiones cerebrales, bien por cercanía o bien por compartir las redes neuronales implicadas en el lenguaje, lo que al fin y al cabo supone el solapamiento de las regiones afectas entre los tres tipos de APP. Dicho solapamiento parece ser más importante entre las formas APP-S y APP-L. Así, las regiones con un metabolismo diferencial entre ambos tipos son las regiones temporal anterior derecha, frontal inferior izquierda y parietal izquierda, lo que demuestra el solapamiento entre ambas variantes en la región temporal izquierda. Dado que en el análisis individual se han hallado pacientes con APP-L e hipometabolismo frontal, y uno de los pacientes con APP-S también asociaba hipometabolismo parietal, el hipometabolismo temporal anterior derecho podría ser más útil en el diagnóstico diferencial por neuroimagen funcional. En la literatura también se sugiere la atrofia temporal anterior marcada como otro dato para el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alzheimer, que cuando afecta a la región temporal anterior produce más hipometabolismo que atrofia (Hodges y Patterson 2007).

5.1.3. Evolución de la APP: clínica y neuroimagen funcional

En el presente estudio se realizó un análisis de la evolución clínica de los pacientes con APP. Se escogió la aparición de un segundo síntoma o déficit por considerar que era un elemento que se podía recoger con la historia clínica a familiares, en contraposición con otros aspectos como funcionalidad o empeoramiento lingüístico, más difíciles de evaluar, y que podían variar ampliamente entre individuos dependiendo de otros factores como la situación funcional previa, el nivel cultural, el tipo de APP, etc. Además, la aparición de un segundo síntoma o déficit en otro dominio cognitivo supone el diagnóstico de “demencia” según los criterios actuales (McKhann y cols 2011), y con ello la idea de una afectación global de las funciones cognitivas, en contraposición a la naturaleza focal de la APP en sus fases iniciales.

Se observó, en primer lugar, una curva de supervivencia lineal, habiendo progresado a APP plus a los 40 meses desde el inicio de los síntomas más del 50% de los casos. El tipo de curva de supervivencia sugiere que no existe un periodo ventana a partir del cual la probabilidad de progresión sea mayor. Dicho de otro modo, la tasa de progresión desde APP a APP plus es constante a lo largo del tiempo, y por ello es interesante el estudio de factores que puedan modular el riesgo y la velocidad de progresión.

Para ello se estimó una regresión de Cox, introduciendo una serie de variables al modelo. Se encontró, en primer lugar, que la APP logopénica era un factor de mayor riesgo de progresión, en comparación con el resto de tipos de APP. Esto está en consonancia con la consideración de estos pacientes como formas atípicas de enfermedad de Alzheimer, la causa más frecuente de demencia. Además, este tipo de APP muestra un patrón de atrofia e hipometabolismo con una extensión mayor que los otros tipos de APP. Esto sugiere que el tamaño lesional necesario para que existan síntomas es probablemente mayor en esta región, y cuando aparecen dichos síntomas la patología está más extendida. Por otra parte, esta región está próxima a ciertas áreas involucradas en la memoria, como la región temporal medial (Brand y Markowitsch 2003).

Otro factor asociado a un mayor riesgo de progresión fue la presencia de antecedentes familiares de demencia. Sólo uno de los pacientes en la muestra refería antecedentes

específicos de afasia progresiva entre sus familiares, siendo el resto de antecedentes familiares de “demencia generalizada”. Es posible por tanto que la mayoría de casos referidos sean de demencia tipo Alzheimer, y por tanto, esto suponga un riesgo de demencia generalizada, aunque el inicio haya sido focal. En este sentido, los antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer son un factor de riesgo para la misma (Green y cols 2002; Cupples y cols 2004), y se han encontrado alteraciones en estudios de resonancia magnética anatómica y funcional en pacientes cognitivamente sanos con antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer (Xu y cols 2009; Honea y cols 2010; Donix y cols 2010; Wang y cols 2012). Esto puede implicar que los pacientes con antecedentes familiares podrían tener alteraciones subclínicas previamente al desarrollo de síntomas cognitivos, por lo que en un contexto de neurodegeneración como en la APP podrían ser propensos a una mayor progresión. También factores genéticos podrían estar involucrados en este mayor riesgo.

La lateralidad cruzada también fue un factor de riesgo para progresión, en contraposición a los pacientes diestros. No hubo, en cambio, ningún paciente zurdo en la muestra. Una explicación a este hecho puede radicar en una mayor extensión de las redes neurales del lenguaje en los pacientes con lateralidad cruzada, en ocasiones con funcionamiento bihemisférico (Szaflarski y cols 2002; Lezak y cols 2012). Si esto fuera correcto, estos pacientes necesitarían de un mayor grado de afectación para un mismo daño funcional, y por lo tanto, la aparición de una afasia progresiva en estos pacientes puede no indicar una topografía tan delimitada como en otros pacientes, con lo que el riesgo de progresión en un plazo más corto sería mayor (Thulborn y cols 1999). Otra posible explicación es la existencia de afasia por lesión hemisférica derecha (afasia cruzada), con lo cual la extensión y aparición de nuevos déficits como los secundarios a disfunción parietal derecha puede ser más rápida. Esta explicación, sin embargo, probablemente sólo es válida para un número limitado de pacientes, como la paciente número 5 de nuestro estudio, ya que la afasia cruzada es infrecuente.

Por el contrario, la mayor escolaridad fue un factor asociado a un menor riesgo de progresión. Esto puede sugerir la presencia de reserva cognitiva en los pacientes con APP, de acuerdo con lo propuesto en un estudio previo (Pernecky y cols 2007) ; y enlaza con alguno de los factores anteriores, como la lateralidad, que en conjunto sugieren que factores individuales pueden modificar la expresión de las enfermedades

neurodegenerativas. Otra posibilidad sería que los pacientes con mayor escolaridad consultaran en estadios más precoces.

Otro hallazgo relevante fue la diferente evolución de los pacientes, tanto desde el punto de vista clínico como de la neuroimagen funcional. Los síndromes clínicos a los que evolucionaron los pacientes fueron diferentes según el tipo de APP. Así, los pacientes con APP-G evolucionaron hacia parkinsonismos plus (parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal), trastornos de conducta (demencia frontotemporal variante conductual) o enfermedad de motoneurona; los pacientes con APP-S evolucionaron hacia trastornos de conducta (demencia frontotemporal variante conductual), en general tras una evolución más larga del trastorno afásico aislado; y, por último, los pacientes con APP-L evolucionaron hacia la pérdida de memoria, y por lo tanto, el cuadro fue sugerente de enfermedad de Alzheimer. Determinados síndromes a los que pueden evolucionar, a su vez, se han relacionado de forma estrecha con determinados grupos de patologías subyacentes (taupatías, proteinopatías TDP-43, etc.).

En la literatura existen pocos estudios que hayan evaluado la progresión de la APP. En el estudio de LeRhun y colaboradores se muestra una progresión a demencia frontotemporal variante conductual en un 76% de los casos, y un 16% a demencia con cuerpos de Lewy (LeRhun y cols 2005); Kertesz y colaboradores, por su parte, encuentran progresión hacia demencia frontotemporal variante conductual en un 37% y hacia degeneración corticobasal en 22% de los casos (Kertesz y cols 2003). Sin embargo, en estos estudios no están especificadas las variantes de APP o no siguen la clasificación actual, por lo que los porcentajes no son comparables.

Desde el punto de vista del metabolismo cerebral, encontramos que, en general, las formas *plus* se asociaron con una mayor extensión del hipometabolismo en el hemisferio izquierdo, así como la aparición de déficits metabólicos en el hemisferio derecho. La aparición de hipometabolismo parieto-temporal derecho se asoció con el desarrollo de APP-L plus, y la presencia de hipometabolismo frontal derecho con la evolución a parkinsonismo plus en la APP-G. Sin embargo, en todos los casos el hipometabolismo en el hemisferio dominante (en la mayoría de casos izquierdo) siguió siendo predominante.

Los pacientes con APP-G con enfermedad de motoneurona mostraron un patrón diferente de metabolismo cerebral en comparación con los pacientes que evolucionaron a un parkinsonismo plus. Aunque en ambos grupos existió una afectación frontal izquierda inicial, los pacientes con APP-G con parkinsonismo tendieron a afectar a la misma región frontal del hemisferio contralateral así como a la región frontal medial izquierda, como se ha comentado previamente. No encontramos en este subgrupo con parkinsonismo afectación mesencefálica al nivel de significación previamente establecido, aunque es probable que pueda detectarse con un tamaño muestral mayor o en pacientes más avanzados con evolución a parálisis supranuclear progresiva (Roh y cols 2010). En cambio, los pacientes con APP-G que evolucionaron a enfermedad de motoneurona asociaron hipometabolismo en la región temporal anterior: la misma región que se observó afectada en la APP-S. Este patrón, además, pudo observarse de forma precoz, como fue el caso de la paciente número 85. Por lo tanto, los resultados obtenidos sugieren que la aparición de hipometabolismo temporal anterior izquierdo (asociado a frontal izquierdo) en un paciente con APP-G podría ser predictora del desarrollo de una enfermedad de motoneurona, pudiendo ser un marcador precoz. Estos hallazgos pueden explicarse por una fisiopatología común: así, la demencia frontotemporal asociada a enfermedad de motoneurona se considera asociada en prácticamente todos los casos al hallazgo histológico de TDP-43; y la afasia semántica se asocia de forma preferencial también con las proteinopatías TDP-43. En cambio, los signos clínicos de enfermedad de motoneurona en los pacientes con APP-S parecen poco frecuentes, siendo la APP de las enfermedades de motoneurona típicamente no fluente (Davies y cols 2005). Por lo tanto, la aparición de hipometabolismo temporal anterior en los pacientes con APP-G puede justificarse por una predilección topográfica de las proteinopatías TDP-43 por dicha región cerebral. La extensión del hipometabolismo cerebral a esta zona, por lo tanto, puede sugerir una proteinopatía TDP-43, y por lo tanto, el riesgo de una enfermedad de motoneurona, en contraposición con los pacientes con parkinsonismo (en general, taupatías) en que la extensión tiende hacia el lado contralateral. La aplicabilidad de estos marcadores de neuroimagen, sin embargo, debe ser confirmada en estudios longitudinales y con un mayor tamaño muestral.

En la Figura 5.2. se muestra un modelo de evolución de los pacientes con APP incorporando los síndromes clínicos y los patrones de hipometabolismo cerebral, a

partir de los casos del presente estudio. En la figura se muestran los patrones mencionados previamente, añadiéndose un patrón hemisférico izquierdo, que puede ser evolutivo de la forma APP-G y de la forma APP-L. En el primer caso, puede observarse en pacientes con larga evolución de la APP-G y que asocian parkinsonismo. En el caso de la APP-L se observó en un paciente con poco tiempo de evolución. A estos patrones cabría añadir probablemente la posibilidad de evolución a demencia con cuerpos de Lewy, que se podría sospechar en caso de hipometabolismo occipital teniendo en cuenta los signos de PET sugerentes de este tipo de demencia reportados en la literatura (Kasanuki y cols 2012; Zhao y cols 2012). En nuestra serie, una paciente con APP-L e hipometabolismo temporo-parietal izquierdo asoció hipometabolismo occipital izquierdo, si bien no presentaba otros signos de sospecha clínica de demencia con cuerpos de Lewy; por otra parte, la utilidad del hipometabolismo occipital como criterio de sospecha de demencia con cuerpos de Lewy en la APP no ha sido evaluado en la literatura.

Respecto a la APP-S, menos representada en nuestra muestra, parece evolucionar típicamente hacia una demencia frontotemporal.

Este modelo de evolución clínica y de FDG-PET, no obstante, debería corroborarse en estudios longitudinales en que se realizaran sucesivas valoraciones clínicas y de imagen funcional. Hasta el momento esto ha sido realizado en un estudio del grupo de Mesulam (Rogalski y cols 2011b), con una cohorte de 13 pacientes con APP sometidos a RM al cabo de dos años, en que se considera la evolución de la atrofia en cada forma clínica. En el citado estudio, en la APP-L la atrofia se extiende hacia la región frontal izquierda y parieto-temporal derecha, en la APP-S hacia el córtex temporo-parietal izquierdo y frontal, y la APP-G hacia el resto del hemisferio izquierdo y la región frontal derecha. Por lo tanto, según este estudio las formas clínicas se solapan con la evolución, persistiendo siempre el predominio hemisférico izquierdo. Sin embargo, en este estudio no se evalúa la posibilidad de que distintas evoluciones topográficas puedan relacionarse con diferentes evoluciones clínicas, como se ha propuesto en nuestro estudio.

A los datos de neuroimagen funcional habría que añadir ciertas características clínicas que sugieren una evolución u otra. Así, la presencia de apraxia del habla o de disartria

hipocinética sugeriría una degeneración cortico-basal o parálisis supranuclear progresiva (Josephs y cols 2012), mientras que la disartria espástica apoyaría el desarrollo de una enfermedad de motoneurona. Otro dato que podría predecir el desarrollo ulterior de parkinsonismo en la APP-G podría ser el descenso de captación de dopamina en el estriado mediante 123I-FP-CIT-SPECT (Gil-Navarro y cols. 2013b) (Tabla 5.2.).

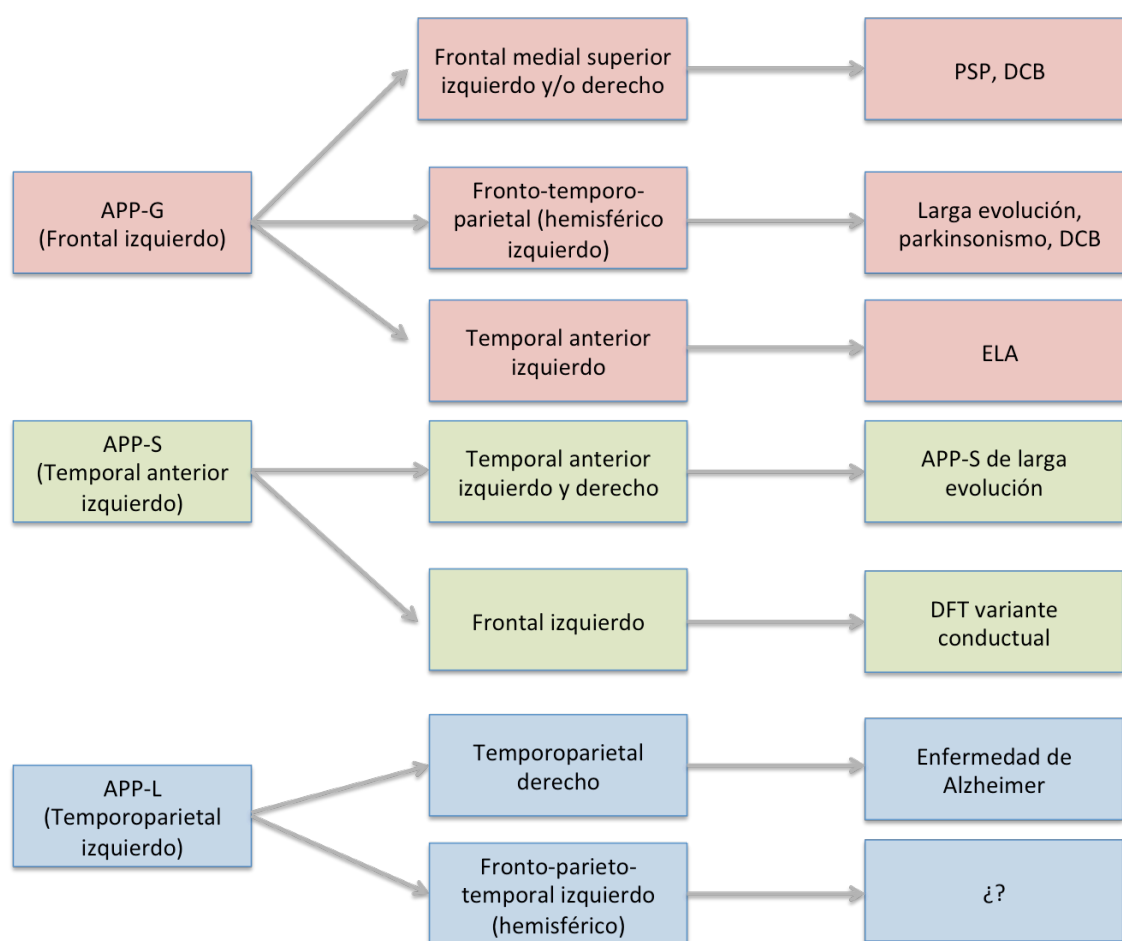


Figura 5. 2. Patrones evolutivos propuestos de metabolismo cerebral y cuadro clínico en las tres variantes de APP.

Por lo tanto, de acuerdo con los resultados obtenidos encontramos que la APP-G puede dividirse en, al menos, dos grupos principales, uno de ellos con evolución a parkinsonismos atípicos y el otro con evolución a ELA. Además de la afectación de la región frontal media e inferior izquierda, presente en la APP-G, en el primer grupo encontramos un hipometabolismo frontal medial y superior izquierdo en región

premotora dorsal como rasgo distintivo, pudiendo asociar apraxia del habla o signos de parkinsonismo con la evolución. En el segundo grupo, en cambio, encontramos asociado hipometabolismo temporal anterior. Una evaluación exhaustiva del habla de estos pacientes probablemente podría discriminar la presencia de signos sugerentes de apraxia del habla, que también pueden ser decisivos en el diagnóstico diferencial entre los dos grupos, si bien la presencia aislada y mantenida durante el tiempo de apraxia del habla parece ser poco frecuente (Josephs y cols 2012). En nuestra muestra, la presencia de apraxia del habla fue infrecuente, si bien no se puede descartar que con una evaluación más extensa se pudieran haber detectado más casos. Este hecho, junto con la frecuente asociación con signos de afasia, apoya a que deban considerarse como un único grupo, en contra de lo sugerido por otros autores (Josephs y cols 2013). No obstante, la distinción tiene interés dada la diferente evolución y patología subyacente.

Tabla 5.2. Factores de sospecha de evolución a parkinsonismo o ELA en la APP-G

| APP-G por ELA | APP-G por Parkinsonismo (PSP/DCB) |
|--|---|
| -Hipometabolismo temporal anterior. -Disartria espástica. | -Hipometabolismo frontal derecho, con ausencia de temporal anterior. -Hipometabolismo frontal medial y superior. -Apraxia del habla, disartria hipocinética. -Alteración de sacadas verticales. -Descenso de captación de dopamina en estriado (DAT-SCAN) |

Respecto a la APP-L, se ha observado la tendencia a la progresión hacia el déficit mnésico y por lo tanto hacia un cuadro clínico sugerente de enfermedad de Alzheimer en la mayoría de los pacientes. Por otra parte, también se estudiaron pacientes con demencia tipo Alzheimer y un grupo de pacientes con demencia tipo Alzheimer en que predominaba la afectación del lenguaje. Este último grupo mostró una mayor afectación del metabolismo cerebral en la región parieto-temporal izquierda, en contraposición con el grupo de demencia tipo Alzheimer típico en que la afectación fue bilateral, lo que demuestra que la afectación en la EA también puede ser asimétrica. Asimismo, las regiones afectadas entre el grupo de EA con predominio de afasia y el grupo de APP-L fue similar. Esto aporta otro argumento para considerar a la APP-L dentro de la enfermedad de Alzheimer, de acuerdo con otras evidencias que existen en la literatura derivadas del estudio de APOE, PET con beta-amiloide y algunos casos con estudio anatomopatológico (Rabinovici y cols 2008; Rohrer y cols 2012). Y, además, plantea la

posibilidad de que exista un espectro de pacientes con enfermedad de Alzheimer que incluya casos con predominio de la afectación de memoria (la forma típica), casos con afectación importante del lenguaje y también la memoria (la forma con predominio de la afasia) y casos con afectación única del lenguaje al menos en estadios iniciales (la APP-L).

El alto porcentaje de casos que progresaron a formas *plus* está en concordancia con otros publicados en la literatura. LeRhun y colaboradores encontraron que un 50% de los pacientes perdían la independencia funcional para actividades básicas tras los 5 años de inicio de los síntomas. La mortalidad en este estudio también fue alta (59% a 7 años), similar a otras demencias (Le Rhun y cols 2005), aunque en otros estudios ha sido menor (37% a 7 años, Kertesz y cols 2003). En cambio, el pronóstico vital fue mejor en un estudio que evaluó sólo pacientes con APP-S, con un 50% de supervivencia a los 12,8 años de evolución (Hodges y cols 2010). Por lo tanto, de acuerdo con nuestros resultados y con los datos de la literatura, parece que los pacientes con APP-S podrían tener una evolución más insidiosa. Estos datos confirman que, aunque inicialmente considerada un síndrome “benigno” porque algunos pacientes permanecían largo tiempo con un trastorno limitado al lenguaje, la APP es un síndrome clínico con tendencia a la progresión; y, por lo tanto, esto refuerza la idea de que se trata de un modo de presentación de diferentes enfermedades neurodegenerativas, más que una enfermedad en sí misma.

5.1.4. Instrumentos para el estudio de los pacientes con APP.

Entre los objetivos del estudio se encontró el análisis y validación de una serie de instrumentos para el estudio de los pacientes con APP. Uno de las hipótesis planteadas fue que determinados hallazgos de la exploración neurológica podían servir como diagnóstico diferencial entre los tipos de APP. En este sentido, se encontró que en la muestra la presencia de apraxia orofacial, de signos de enfermedad de motoneurona y alteraciones oculomotoras aparecieron de forma exclusiva en el grupo de APP-G, por lo que pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial entre los tipos y orientar hacia la enfermedad subyacente, como se ha comentado previamente. También se planteó que los reflejos de liberación frontal, por su a priori topografía frontal, podrían distribuirse de forma distinta entre los tipos de APP, siendo más frecuentes en afasias “frontales”

(como la APP-G) que de otra topografía. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la frecuencia encontrada de reflejos primitivos entre los tipos de APP. Se comparó por ello el metabolismo cerebral de los pacientes con y sin reflejos primitivos considerando toda la muestra. Los resultados demostraron que los pacientes con reflejos primitivos tenían un menor metabolismo cerebral en el área 6 de Brodmann (giro frontal superior), putamen y tálamo. La presencia de reflejos primitivos se correlacionó además con mayor afectación cognitiva evaluada por MMSE y funcional según las escalas FAQ e IDDD, pero no con la edad ni el tiempo de evolución de los síntomas, entre otros factores. Esta topografía sugiere que la disfunción del circuito córtico-estriatal área motora suplementaria – putamen – tálamo puede ser la base anatómica de los reflejos de liberación frontal. Dos estudios destacan entre los que han tratado de buscar la topografía lesional en los pacientes con reflejos de liberación frontal. El primero analizó 491 pacientes buscando la aparición de grasping, siendo encontrado en el 8% de pacientes con daño cerebral, y asociándose a lesión del lóbulo frontal o núcleos profundos y sustancia blanca subcortical (De Renzi y Barbieri 1992). De los pacientes con grasping y lesión frontal, se observó que el 70% de los pacientes con grasping tenían lesiones frontales mediales, habitualmente el giro cingulado y menos frecuentemente el área motora suplementaria o en ganglios basales. Habitualmente la manifestación clínica era bilateral, aun cuando la lesión unilateral. El segundo estudio incluyó 28 pacientes con daño hemisférico unilateral tras enfermedad vascular cerebral (Hashimoto y Tanaka 1998). En este caso asociaron el reflejo de prensión (grasping) al área motora suplementaria, y la reacción de groping al giro cingulado anterior. Por lo tanto, los estudios previos son coincidentes con los resultados obtenidos, señalando que lesiones corticales frontales mediales o de área motora suplementaria y subcorticales se asocian a la presencia de reflejos primitivos. Nuestros resultados coinciden topográficamente con uno de los circuitos cortico-estriatales (Fuster 2008). Este circuito representa una localización diferente a los tres tipos de APP y, por lo tanto, ello justifica la distribución similar entre los tipos de APP. Dado que en otros estudios la aparición de reflejos primitivos se ha correlacionado con la gravedad o el tiempo de evolución, pero no con el diagnóstico, no parece que en ningún tipo de demencia la afectación de esta topografía sea mayor. Por ello, los reflejos tampoco son más frecuentes en la demencia frontotemporal o en la enfermedad de Alzheimer. En la Figura 5.3. se han representado las topografías de la enfermedad de Alzheimer típica, la demencia frontotemporal y la APP-G de acuerdo con los resultados obtenidos en el presente trabajo, así como la

topografía de los reflejos primitivos. Se observa una base anatómica distinta entre cada una de estas entidades y los reflejos primitivos, lo que justifica por qué no se afectan en ninguno de estos cuadros clínicos de forma precoz ni preferente. Todo ello sugiere que la presencia de reflejos de liberación frontal puede suponer un estado avanzado dentro de las enfermedades neurodegenerativas, sin predisposición por una u otra enfermedad o síndrome clínico. Así, todos los pacientes con APP en que apareció el reflejo grasping se encontraban en una fase de APP plus; y los pacientes con reflejos primitivos obtuvieron una puntuación menor en MMSE y ACE, así como un mayor grado de afectación funcional según las escalas FAQ e IDDD. En cambio, la distribución de la edad y el tiempo de evolución fue similar entre ambos grupos.

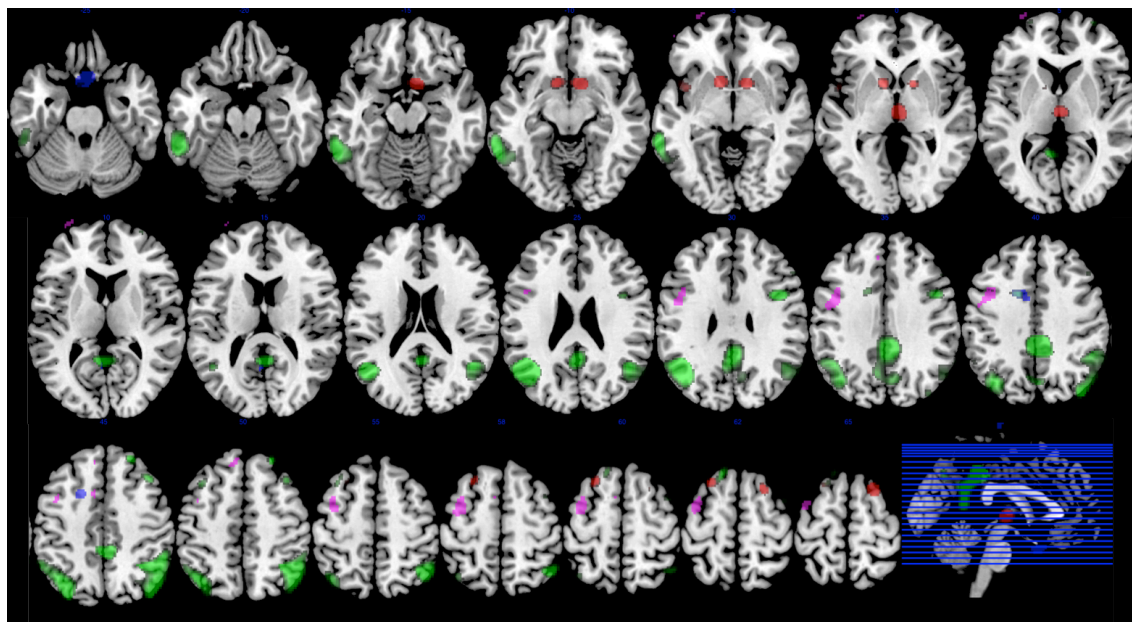


Figura 5. 3. Topografía de los reflejos primitivos y las principales demencias. Imagen construida a partir de los mapas SPM de cada uno de los grupos en comparación con controles ($p < 0,001$). Orientación neurológica. Rojo: reflejos primitivos. Verde: enfermedad de Alzheimer típica. Azul: demencia frontotemporal variante conductual. Violeta: APP-G.

Respecto a los tests cognitivos utilizados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de APP. Se observó un menor rendimiento en la puntuación global en la APP-L, que no fue estadísticamente significativa tras realizar la corrección por comparaciones múltiples. También se observó una tendencia a una menor puntuación en los apartados de memoria y orientación en la APP-L, lo que se justifica por la inclusión en el análisis de todos los pacientes con APP, incluido las

formas *plus*. Estos resultados son similares a los observados en otras series clínicas. Tampoco se observaron diferencias en la puntuación de los tests MMSE y ACE entre el grupo de pacientes con APP y APP plus, ni una adecuada discriminación mediante la estimación de la curva COR. Ello sugiere que el grado de afectación funcional y el grado evolutivo de la APP no se correlaciona con la puntuación en estos tests. Estos tests tienen una influencia importante del lenguaje y la escolaridad, y se ha descrito en otras demencias un efecto techo y suelo importante, que probablemente en el caso de la APP podría ser incluso superior debido a la alteración del lenguaje. De hecho, la correlación encontrada entre MMSE y ACE con la escala PASS fue alta. Esto no significa que estos tests no puedan ser informativos sobre la evolución clínica de un mismo sujeto, al menos en fases iniciales (Leyton y cols 2010).

Tampoco se observaron diferencias en la fluencia verbal formal (palabras iniciadas por “p”) y categorial (animales), que fue deficitaria en todos los grupos, sin predominar la disminución de la fluencia formal sobre la categorial o viceversa en un tipo de APP. En principio, la evocación categorial requiere la participación de los sistemas de memoria declarativa, localizados en los lóbulos temporal y parietal; en cambio, para la evocación formal, dado que las palabras no están organizadas por la letra inicial, se requiere el desarrollo de una estrategia y el funcionamiento de la corteza prefrontal. Por lo tanto, el perfil de afectación de las fluencias puede orientar sobre si el trastorno implica al sistema frontoestriatal o a los sistemas semánticos o mnésicos (Golden y cols 2000; Henry y cols 2004). La afectación de ambas fluencias, como sucede en la muestra, puede explicarse por la anomia presente en todas las afasias, si bien algunos autores han encontrado una mayor afectación de la fluencia semántica en la APP semántica (Libon y cols 2009).

Un elemento importante en la evaluación de las enfermedades neurodegenerativas es la valoración del estado funcional (del Ser Quijano y Peña-Casanova 1994; Gold 2012). En este estudio se utilizaron las escalas IDDD y FAQ. La correlación entre las escalas fue alta, y ambas escalas obtuvieron una adecuada discriminación entre APP y APP plus. Dicha discriminación fue válida tanto en el grupo de todas las APP como en la APP-G y APP-L en particular. En general, la capacidad de discriminación evaluada mediante el área bajo la curva fue superior con la escala FAQ, a excepción de la discriminación entre APP-G y APP-G plus en que la discriminación con el apartado de

IDDD actividades básicas fue ligeramente superior a la escala FAQ. Esto implica, por un lado, que dichas escalas son instrumentos válidos en la valoración de la gravedad de los pacientes con APP y su estado funcional. Y por otro lado, refuerza la idea de que la evolución de APP a APP plus se asocia con una generalización de la enfermedad y un incremento de la dependencia de familiares y cuidadores. A partir de los resultados obtenidos, se propone la escala FAQ como un instrumento adecuado para la discriminación entre APP y APP plus, con un punto de corte de 10/11, que es el valor con el que se alcanza una máxima sensibilidad (85%) para una máxima especificidad (82%). Sin embargo, estos valores pueden modificarse según se desee aumentar la sensibilidad o la especificidad según se muestra en las tablas del apartado 4.2.4. Este punto de corte, además, coincide con el obtenido en el estudio de validación al castellano de la escala FAQ para la enfermedad de Alzheimer (Olazarán y cols 2005), en que con un punto de corte de 10/11 se consigue una sensibilidad de 95% y una especificidad de 88% en la discriminación entre enfermedad de Alzheimer GDS 3 y GDS 4. En otros trabajos se propone un punto de corte de 5/6 en la enfermedad de Alzheimer, aunque con el objetivo de diagnosticar las fases más precoces (Quiroga y cols 2004; Teng y cols 2011).

La escala IDDD mostró una correlación moderada con la escala PASS, mientras que la correlación entre FAQ y PASS fue alta. Este dato sugiere que la afectación del lenguaje se relaciona con una mayor afectación también de otras actividades no relacionadas con el lenguaje, ya que la escala FAQ, a diferencia de la IDDD, no presenta ítems específicos sobre dificultades derivadas directamente del uso del lenguaje. Se observó asimismo una correlación positiva moderada entre el tiempo de evolución de la APP y las escalas de vida diaria, correlación que desapareció cuando se consideró únicamente la APP-L. Esto confirma la tesis de que la APP es un síndrome heterogéneo en que existen pacientes con progresión más y menos rápida, como se ha comentado previamente.

En este estudio también se analizó la validez del análisis visual de FDG-PET, considerando el análisis estadístico basado en vóxels mediante SPM como *gold standard*. Se obtuvieron resultados concordantes entre ambos métodos en la mayoría de los casos, con resultados de sensibilidad de 85%, especificidad de 75% y valor predictivo positivo de 96%. Sin embargo, el valor predictivo negativo fue menor

(42,8%). El análisis con SPM fue superior al análisis visual en dos situaciones: en primer lugar, en la evaluación del metabolismo del lóbulo frontal, ya que este lóbulo es hipermetabólico en condiciones normales respecto al resto del córtex (Silverman 2009), y por lo tanto la interpretación del hipometabolismo leve puede ser más complicada. Esto puede tener especial relevancia en los pacientes con APP-G, como se observó en nuestra muestra. En segundo lugar, también puede ser difícil la interpretación del metabolismo temporal, ya que el lóbulo temporal es hipometabólico en condiciones normales (Silverman 2009). Esto puede ser importante en la valoración de fases iniciales de la APP-S o de la APP-L, o en la evaluación del metabolismo del lóbulo temporal en pacientes con APP-G, que como hemos visto previamente puede ser relevante. Por el contrario, el análisis visual puede ser inferior en situaciones con hipometabolismo generalizado o extenso, ya que al realizar la normalización por el metabolismo medio se puede perder información, con el riesgo de obtener resultados falsos negativos o una extensión menor de la real. Por lo tanto, los resultados obtenidos sugieren que el análisis visual de FDG-PET en la APP obtiene un nivel elevado de certeza diagnóstica. Sin embargo, estos resultados están ligados al nivel de experiencia del personal que lee la imagen, que en nuestro caso, fue alto. A pesar de todo, el análisis con SPM de los pacientes individuales aporta información en algunos casos, información que puede ser especialmente relevante en los pacientes en fases iniciales y con APP-G, y por lo tanto ambos métodos de lectura de la imagen pueden aportar información complementaria.

5.2. Atrofia cortical posterior y alucinaciones auditivas

En el grupo de pacientes con atrofia cortical posterior encontramos tres mujeres con una edad media de inicio en torno a los 50-55 años, lo que es similar a otras series de la literatura mayores que han señalado una edad de inicio más temprana que la enfermedad de Alzheimer típica, así como un predominio de mujeres (Crutch y cols 2012). El estudio de FDG-PET mostró una reducción del metabolismo cerebral en la región temporo-parieto-occipital bilateral, lo que refleja probablemente la afectación de los sistemas dorsal y ventral del procesamiento visual. La afectación fue bilateral, si bien el nivel de significación fue mayor en el hemisferio derecho, como se ha encontrado en otros estudios similares (Nestor y cols 2003b). Encontramos cierto solapamiento topográfico con la demencia tipo Alzheimer típica, especialmente a nivel temporal. No

hallamos, en cambio, alteraciones en la región frontal, que en un estudio se sugirieron como causa de la apraxia oculomotora (Nestor y cols 2003b).

Por otra parte, se incluyeron a tres pacientes con un cuadro progresivo de alucinaciones auditivas. En una de las pacientes, las alucinaciones cursaban en forma de palinacusia, lo que se ha asociado en la literatura a lesiones orgánicas. La evolución fue heterogénea, desapareciendo las alucinaciones en una paciente, persistiendo en otra y empeorando cognitivamente una de ellas. El estudio de FDG-PET fue normal en el momento de la inclusión, sin detectarse ninguna región cerebral que pudiera estar implicada. Por otra parte, se realizó también DAT-SCAN por la asociación conocida entre alucinaciones y demencia con cuerpos de Lewy, encontrándose alteraciones sólo en un caso. Por lo tanto, los resultados sugieren que las alucinaciones auditivas en los pacientes ancianos es un complejo sintomático que puede incluir diferentes tipos de pacientes con diferente evolución. No se encontró una topografía mediante FDG-PET que sugiera que exista una región con menor metabolismo cerebral y por lo tanto que pueda tratarse del inicio de una enfermedad neurodegenerativa de inicio focal. Tampoco se encontraron regiones con mayor metabolismo, aunque la sensibilidad de FDG-PET para detectar áreas hipermetabólicas en los pacientes con alucinaciones es menor que otras técnicas como RM funcional debido a una menor resolución temporal (Allen y cols 2008).

Sin embargo, dado que sólo se incluyeron tres pacientes, y uno de ellos progresó, no se puede descartar que no exista un subgrupo de pacientes en que las alucinaciones puedan ser el inicio de una enfermedad neurodegenerativa, siendo las alucinaciones un síntoma focal o al menos precoz.

5.3. Limitaciones del estudio.

El estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de una serie de casos procedentes de un único centro, y en que la mayoría de datos han sido obtenidos de forma transversal. Este hecho puede limitar las conclusiones referentes a la evolución de los pacientes, lo que se ha intentado tener en cuenta en la discusión de los resultados. El tiempo estimado de aparición de los síntomas ha sido obtenido de los familiares y el paciente, por lo que puede existir un sesgo en el recuerdo del momento de aparición de

los síntomas. Por este motivo se realizó la revisión de la historia clínica con el fin de corroborar las fechas de aparición de los síntomas reportadas en cada una de las visitas.

También puede haber un sesgo de selección de los pacientes con APP. Dado que se trata de un estudio transversal, pueden haberse seleccionado los pacientes en que en el momento del reclutamiento predominaba el lenguaje, excluyéndose los pacientes con una evolución más rápida, esto es, los pacientes que a pesar de iniciar con un trastorno del lenguaje evolucionaron a otros síntomas de forma más precoz o fallecieron de forma prematura. Esta limitación se ha intentado minimizar mediante la extensión del periodo de reclutamiento, lo que ha permitido obtener pacientes en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad.

Por otra parte, el estudio neuropsicológico y la evaluación de la afasia no fue extenso en muchos de los casos, lo que no ha permitido extraer conclusiones más allá de la información obtenida con los instrumentos de evaluación clínica empleados.

Se empleó el patrón de FDG-PET como referencia para la validación de los criterios diagnósticos de las variantes de APP. Éste puede ser *gold standard* imperfecto, dado que tiene un porcentaje de falsos positivos y negativos. Sin embargo, la ausencia de un gold standard reconocido en la literatura, y especialmente la utilidad de FDG-PET en el diagnóstico topográfico de las enfermedades neurodegenerativas apoyarían su uso como referencia para el objetivo del estudio.

Otra de las limitaciones del estudio es que ninguno de los casos cuenta con estudio anatomopatológico o de biomarcadores de líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto, las conclusiones referentes a posibles entidades patológicas subyacentes deberán ser corroboradas con los estudios pertinentes.

Existen además una serie de limitaciones relacionadas con la metodología de la morfometría basada en vóxels (Mechelli y cols 2005; Bookstein y cols 2001; Ashburner y Friston 2001). Este estudio incluye pacientes con patología cerebral y en muchos casos con regiones atróficas, lo que supone un problema en la normalización de las imágenes al espacio MNI y puede implicar problemas en la localización anatómica de las estructuras cerebrales. Esta limitación se ha intentado evitar con el suavizado y con

la realización de una plantilla propia. La creación de una plantilla propia junto con la adquisición de todas las imágenes en un mismo equipo con parámetros idénticos aumenta las posibilidades de que las diferencias encontradas sean debidas a diferencias de los propios sujetos del estudio y no a diferencias en la adquisición (Gispert y cols 2003b; Mechelli y cols 2005). No obstante, la creación de una plantilla propia también podría conducir a que los controles se normalizaran mejor que los casos patológicos si la plantilla se realiza únicamente con los controles (sesgo de normalización). Sin embargo, los estudios demuestran que esto no parece tener un efecto en la sensibilidad y exactitud de los resultados (Gispert y cols 2013b), aunque de todos modos se incluyeron pacientes además de los controles en la formación de la plantilla con el fin de minimizar este posible efecto.

Otra limitación hace referencia a la validez de las inferencias estadísticas dado que la prueba de la t es un test paramétrico que se basa en la normalidad de los datos. Esto podría suponer una limitación en las comparaciones realizadas con pocos sujetos, especialmente en el caso de los análisis de pacientes individuales con el grupo control. Para evitar que esto fuera un problema los datos se suavizaron a un FWHM de 12 mm, con el fin de atenuar la posible no normalidad de los datos y que los tests utilizados fueran válidos (Salmond y cols 2002). Otra de las limitaciones de los estudios de morfometría basada en vóxels ha sido la escasa transparencia en los métodos utilizados, haciendo que los estudios sean difíciles de replicar y por lo tanto las conclusiones cuestionables. Por ello, se han seguido las recomendaciones acerca de la comunicación de los resultados de los estudios de morfometría basada en vóxels a fin de que el estudio sea “transparente, replicable y útil” (Ridgway y cols 2008).

6. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos y tras la comparación con la literatura, se extrajeron las siguientes conclusiones:

1. Las topografías afectadas en las diferentes variantes de APP son: la región frontal izquierda en la variante agramatical, la región temporal anterior en la variante semántica y la región temporo-parietal izquierda en la variante logopénica.
2. Los nuevos criterios diagnósticos, validados a través de FDG-PET, permiten una adecuada clasificación de las tres variantes de APP en un 90% de los casos, si bien existe un sobrediagnóstico de la forma logopénica en detrimento de la variante semántica y, en menor grado, agramatical.

Asimismo, se extrajeron otras conclusiones secundarias:

- La región frontal izquierda afectada en la variante agramatical incluye, principalmente, los giros frontal medio, precentral e inferior.
- La región temporal anterior izquierda afectada en la variante semántica de la APP-S incluye los giros temporal superior, medio e inferior y uncus, y se extiende en menor grado al las regiones homólogas del hemisferio derecho.
- La región temporo-parietal izquierda afectada en la variante logopénica incluye los giros temporal medio, inferior y superior del lóbulo temporal, así como los giros supramarginal y angular del lóbulo parietal.
- El hipometabolismo temporal anterior izquierdo en la APP-G está asociado a enfermedad de motoneurona.
- El hipometabolismo frontal medial (córtex premotor dorsal) en la APP-G está asociado a parkinsonismo atípico.
- El grupo de pacientes con EA con predominio de la afectación del lenguaje muestra una topografía similar a la APP-L, lo que sugiere que estos dos últimos grupos forman

parte un espectro clínico de pacientes con enfermedad de Alzheimer con mayor o menor predominio del déficit de memoria y lenguaje.

- No existe un periodo temporal a partir del cual la probabilidad de progresión de la APP sea menor, sino que la progresión desde APP a un segundo déficit es constante a lo largo del tiempo.

- Se han detectado una serie de factores que se asocian a mayor riesgo de progresión en la APP. Éstos son: la lateralidad cruzada, la afasia logopénica, los antecedentes familiares de demencia y la menor escolarización medida en años.

- La frecuencia de reflejos de liberación frontal no es distinta entre los tipos de APP. El grupo de pacientes con reflejos de liberación frontal muestra un menor metabolismo en las regiones frontal superior (área 6 de Brodmann), putamen y tálamo. Estas topografías sugieren que el circuito motor córtico-estriatal puede ser la base anatómica y funcional de estos reflejos en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

- La escala FAQ es un instrumento adecuado para la evaluación de la actividad funcional de los pacientes con APP. Un punto de corte de 10/11 permite una buena discriminación entre APP y APP plus, y por tanto la detección de la generalización de la enfermedad y el paso al estadio de demencia.

- El análisis visual de FDG-PET en la APP tiene un alto grado de certeza diagnóstica. El análisis estadístico mediante SPM puede ser de utilidad especialmente en la APP-G.

- Las alucinaciones auditivas progresivas son un síndrome clínico heterogéneo, pero no se han encontrado evidencias que sugieran que pueda tratarse de otro tipo de enfermedad neurodegenerativa de inicio focal.

7. RESUMEN

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas y, en particular, las demencias, suponen una de las principales causas de discapacidad y mortalidad en la población general. Tradicionalmente, el diagnóstico de estas entidades se realizaba en fases avanzadas. Sin embargo, en los últimos años se intenta avanzar en un diagnóstico más precoz. De este modo, se ha profundizado en la descripción clínica de las formas iniciales, así como en el desarrollo de pruebas complementarias que contribuyan al diagnóstico. Entre estas últimas destaca la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG), que refleja el metabolismo cerebral y la actividad sináptica, y cuya alteración es indicativa de neurodegeneración.

Una de las formas de inicio de las enfermedades neurodegenerativas es la afasia progresiva primaria (APP). Se trata de un síndrome clínico caracterizado por un deterioro progresivo de la función lingüística, respetándose, al menos en las fases iniciales, el resto de dominios cognitivos. Descrito en 1982 por Mesulam, en los últimos años se han seguido diferentes clasificaciones en función del tipo de afasia (fluyente, no fluyente con anomia, semántica, etc.) por los diferentes grupos de investigación, lo que ha dificultado la extrapolación de resultados. Recientemente, se han publicado unos criterios diagnósticos consensuados por un grupo de expertos, en que se distinguen tres variantes clínicas de APP: agramatical, semántica y logopénica. Estas tres variantes tienen diferentes características semiológicas y se asocian a una topografía cerebral diferente, según se ha observado en estudios de neuroimagen anatómica y funcional. Con el tiempo, los pacientes con APP tienden a progresar clínicamente, apareciendo otros síntomas y déficits de diferente naturaleza (parkinsonismo, enfermedad de motoneurona, déficit mnésico, etc.), denominándose entonces APP plus.

Sin embargo, los nuevos criterios diagnósticos todavía no han sido evaluados, y su aplicabilidad y validez es un tema abierto en la literatura. También se discute la existencia de la variante logopénica, y los estudios que han evaluado la topografía de cada variante y la evolución son escasos. La hipótesis del estudio fue que los tres tipos clínicos de APP se asocian a una topografía diferenciada y son entidades nosológicas distintas, con manifestaciones clínicas y evolución diferentes. Por ello, el objetivo del estudio fue definir el patrón de afectación topográfica de las diferentes formas clínicas

de APP así como la validación de los nuevos criterios diagnósticos, utilizando FDG-PET.

Material y métodos

Para el propósito del estudio se incluyeron de forma prospectiva todos los casos con diagnóstico de APP atendidos en el servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos. Se incluyeron asimismo sujetos controles consistentes en: pacientes con otro tipo de deterioro cognitivo de inicio focal; pacientes con otro tipo de deterioro cognitivo o enfermedad neurodegenerativa; y controles sanos. El periodo de reclutamiento de los pacientes comprendió entre noviembre de 2011 y abril de 2013. En los pacientes incluidos se realizó anamnesis, exploración neurológica general, evaluación neuropsicológica (Addenbrooke's Cognitive Examination, MMSE), evaluación de la actividad funcional (IDDD, FAQ, CDR) y PET-TC con ^{18}F -FDG. La afectación del lenguaje fue valorada mediante la escala PASS.

Las imágenes de PET fueron adquiridas en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos. Los pacientes permanecieron en ayunas durante al menos 4-6 horas antes de la prueba, comprobándose antes de su realización que la glucemia capilar fuera inferior a 130 mg/dl. Se administró una dosis media de 5 mCi de FDG, ajustándose por peso, realizándose la adquisición de las imágenes con el paciente permaneciendo con ojos cerrados, en reposo y en condiciones de oscuridad. Las imágenes se analizaron de forma visual así como utilizando estadística basada en vóxels mediante el programa Statistical Parametric Mapping versión 8 (The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College of London). Las imágenes fueron normalizadas a una plantilla propia formada a partir de sujetos incluidos en el estudio, y suavizadas espacialmente con un kernel gaussiano de 12x12x12 mm. Los grupos de sujetos fueron comparados mediante la prueba de la t para dos muestras independientes. Se consideró un p-valor no corregido $<0,001$ como estadísticamente significativo. Los resultados obtenidos se expresaron en coordenadas Montreal Neurological Institute (MNI), utilizándose la conversión a coordenadas Talairach mediante el conversor MNI2Tal (<http://Bioimagesuite.yale.edu/mni2tal/index.aspx>, Universidad de Yale) para su visualización en el atlas de Talairach.

Para el análisis estadístico del resto de resultados se utilizó el programa SPSS versión 16.0 para Windows (SPSS Inc.), considerándose como nivel de significación el coeficiente $\alpha=0,05$. Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana[rango intercuartílico Q1-Q3].

Resultados

Se incluyeron 96 pacientes, 52 de ellos mujeres (53,6%), con una edad media de 71,1 \pm 11,2 años. El grupo de APP estuvo formado por 32 casos. El grupo de controles patológicos incluyó, entre otros, a 19 pacientes con enfermedad de Alzheimer, 6 con demencia frontotemporal variante conductual y 3 con atrofia cortical posterior. Se incluyó además un grupo de controles sanos de 9 casos.

Los pacientes con APP tuvieron una edad media en el momento de inclusión en el estudio de 75,9 \pm 7,9 años, con un tiempo de evolución de la sintomatología de 3,2 [2,0-4,8] años. 13 pacientes fueron varones (40,6%). Aplicando los nuevos criterios diagnósticos los pacientes se clasificaron en las siguientes variantes: 12 APP-agramatical (APP-G), 3 APP-semántica (APP-S), 14 APP-logopénica (APP-L) y 3 APP indeterminada. En el grupo con APP-G, 8 pacientes (66,6%) evolucionaron a una forma *plus*, en forma de parkinsonismo (4 casos), alteraciones conductuales (3 casos) y enfermedad de motoneurona (3 casos). Uno de los tres pacientes con APP-S desarrolló trastornos conductuales (variante conductual de la demencia frontotemporal). Por su parte, 12 de los 15 pacientes con APP-L presentaron en la evolución un trastorno mnésico, siendo sugerentes de enfermedad de Alzheimer. La mediana de tiempo hasta la aparición de un segundo síntoma o déficit neurológico extralingüístico fue de 36 meses (24-47 meses con un intervalo de confianza al 95%), y la curva de supervivencia fue de tipo lineal. La estimación del modelo de riesgos proporcionales (regresión de Cox) mostró que la lateralidad diestra ($B=0,009-0,333$, $p=0,002$) y los años de escolarización ($B=0,688-0,959$, $p=0,014$) se asociaron a un menor riesgo de progresión hacia una forma *plus*, mientras que en los casos con afasia logopénica (1,325-14,225, $p=0,015$) y antecedentes familiares de demencia (1,005-26,132, $p=0,049$) el riesgo fue mayor.

Se hallaron las siguientes diferencias en el metabolismo cerebral de cada una de las variantes de APP respecto al grupo de controles sanos. En el grupo de APP-G se observó un menor metabolismo en la región frontal izquierda, con el hallazgo de dos clústers principales: el primero de ellos alcanzó la máxima significación estadística a nivel de los giros frontal medio (área 6 de Brodmann) y precentral (áreas 6 y 9) izquierdos (coordenadas [-38, 0, 64], [-40, 8, 40] y [-46, -2, 32]), extendiéndose principalmente por el giro frontal inferior (áreas 9 y 44), precentral (área 44) y frontal medio (áreas 43, 48 y 55). El segundo clúster, de localización más medial, alcanzó la máxima significación en el giro frontal superior (área 8), cíngulo anterior (área 32) y frontal medial izquierdos (área 6) (coordenadas [-8, 38, 50], [-8, 12, 46] y [-6, 40, 36]).

El grupo con APP-S mostró un menor metabolismo en la región temporal izquierda, en concreto en los giros temporal superior, medio e inferior, fusiforme y uncus (áreas 20, 21, 36 y 38 de Brodmann; coordenadas [-36, -32, -24], [-40, 4, -42] y [-38, -6, -50]). Se observó además un clúster en el giro temporal superior y uncus derechos, así como en giros frontal inferior y medial izquierdos.

La comparación del grupo de APP-L y controles sanos identificó un menor metabolismo en la región temporal y parietal izquierda, en concreto en los giros fusiforme, temporal medio, temporal superior y supramarginal izquierdos, así como en el lobulillo parietal inferior (áreas 20, 21, 38 y 39), con los picos de significación situados en los giros temporal superior y medio (coordenadas [-48, -58, 24], [-68, -40, -4] y [-56, -22, -6]).

Se compararon cada uno de los pacientes de forma individual con el grupo de controles sanos, con el fin de valorar si las regiones de hipometabolismo de cada uno de los pacientes coincidían con las regiones esperadas teniendo en cuenta el subtipo clínico. Para el diagnóstico de APP-G, los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fueron, respectivamente, 91,6%, 100%, 100% y 95,2%. Para el diagnóstico de APP-S, la sensibilidad fue de 60%, la especificidad y el valor predictivo positivo de 100% y el valor predictivo negativo de 93,1%. Por último, para el diagnóstico de APP-L la sensibilidad fue de 91,6%, la especificidad de 94,4%, el valor predictivo positivo de 78,5% y el valor predictivo negativo de 94,4%.

Por otra parte, se comparó el metabolismo cerebral de los pacientes en función de la evolución clínica. Los pacientes con APP-G que habían desarrollado enfermedad de motoneurona presentaron, en comparación con los pacientes con APP-G (sin *plus*), un menor metabolismo cerebral en la región temporal anterior izquierda (coordenadas [-28, 14, -32] correspondientes al área 38 de Brodmann, giro temporal superior izquierdo; y coordenadas [-46, -28, -36] correspondientes al área 20 de Brodmann en el giro fusiforme izquierdo). También se compararon los pacientes con APP-G y los pacientes con APP-G plus con parkinsonismo, obteniéndose 3 clústers de vóxeles en el giro frontal medio derecho (área 6 de Brodmann). Por su parte, en comparación con los pacientes con APP-L plus (trastorno mnésico), los pacientes con APP-L presentaron un menor metabolismo en el hemisferio izquierdo, pero con cuatro clústers de pequeño tamaño, el mayor de ellos de 26 vóxeles en el giro frontal medio izquierdo. Los pacientes con APP-L plus, sin embargo, mostraron un metabolismo más reducido a nivel del lobulillo parietal inferior (coordenadas [64, -54, 48], área 40 de Brodmann), giros parahipocampal ([24, 2, -20]), uncus ([34, -6, -36, área 20]), subgiral temporal ([46, -14, -26], área 20) y frontales medio ([26, 74, 12], área 10) y superior ([22, 74, 4], área 10) del hemisferio derecho

Discusión

El presente estudio sugiere que los nuevos criterios diagnósticos permiten la clasificación de los pacientes con APP en una de las tres variantes en un alto porcentaje de los casos, y que esta clasificación tiene una alta correlación con la topografía esperada para cada variante en la APP. En nuestro estudio el 90% de los pacientes fueron clasificados en una de las formas clínicas; además, de los tres pacientes no clasificables, sólo uno tuvo alteraciones en el metabolismo cerebral compatibles con una variante de APP. Esto contrasta con un estudio previo en el que un 41,3% de los pacientes no pudieron ser clasificables, y sólo dos casos cumplieron criterios de la variante logopénica, un hecho que probablemente esté en relación con diferencias metodológicas en la evaluación de los pacientes. Por otra parte, en nuestro estudio las cifras de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los criterios clínicos para cada una de las variantes en relación con el metabolismo cerebral esperado fueron altas, generalmente superiores al 90%. Sin embargo, se halló una sensibilidad menor (60%) para el diagnóstico de APP-S y un valor predictivo positivo también inferior (78,5%)

para el diagnóstico de APP-L, lo que traduce un sobrediagnóstico de la variante logopénica utilizando los criterios de consenso.

También se evaluó la topografía de cada variante de APP. En la APP-G se observó un menor metabolismo cerebral localizado, principalmente, en un clúster que incluyó los giros frontal medio, precentral e inferior izquierdos. Esta región incluye el área de Broca, así como la zona ventral del córtex premotor, lo que destaca el papel de estas regiones en la producción oral del lenguaje. En la APP-S el estudio del metabolismo cerebral reveló la afectación de la parte anterior del lóbulo temporal anterior izquierdo y, en menor grado, derecho; esta región cerebral se considera el núcleo de la información semántica distribuida por el córtex de acuerdo con la hipótesis más aceptada acerca de la neuroanatomía de la memoria semántica. En la APP-L se halló un menor metabolismo en los giros temporal medio, inferior y superior izquierdos, así como en el lóbulo parietal izquierdo en los giros supramarginal y angular; esta región cerebral se conoce como área parieto-temporal silviana y se postula como una región relevante en la memoria de trabajo fonológica, que sería la base fisiopatológica de esta tercera variante de APP.

A pesar de todo, se observó cierto solapamiento en las regiones de hipometabolismo cerebral entre las variantes, un hecho que podría explicarse por cercanía anatómica o por la afectación de las redes neuronales implicadas en el lenguaje.

La evolución clínica de los pacientes fue diferente según el tipo de APP y se identificaron diferencias en el metabolismo cerebral dicha evolución. Así, el hallazgo en la variante agramatical de hipometabolismo temporal anterior en nuestra serie se asoció a progresión a enfermedad de motoneurona; esto puede explicarse por una predisposición topográfica de las proteinopatías TDP-43 por esta región cerebral. El hipometabolismo frontal medial se asoció a parkinsonismo, y ésta es una topografía implicada en los parkinsonismos plus (parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal).

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen la ausencia de estudio anatomopatológico o de biomarcadores de líquido cefalorraquídeo, así como las limitaciones relacionadas

con la metodología de la morfometría basada en vóxels. Sin embargo, estas limitaciones probablemente no afecten a las principales conclusiones del estudio.

En conclusión, las topografías afectadas en las tres variantes de APP son la región frontal izquierda en la variante agramatical, la región temporal anterior en la variante semántica y la región temporo-parietal izquierda en la variante logopénica. Las tres variantes, por lo tanto, mostraron una semiología diferente de la afasia, con una topografía distinta y una evolución hacia formas *plus* diferentes, por lo que se puede constatar que se trata de entidades nosológicas independientes. Los nuevos criterios diagnósticos permiten, de este modo, una adecuada clasificación de los pacientes en la mayoría de los casos, si bien existe un sobrediagnóstico de la variante logopénica.

8. SUMMARY

Introduction

Neurodegenerative diseases and dementia represent a main cause of morbidity and mortality in general population. Traditionally, diagnosis was established in advanced stages, but an earlier diagnosis has been aimed in recent years. Clinical description has been improved, and new tools for studying patients have been developed. Such tools include ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET), which enables the identification of cerebral metabolism and synaptic activity, and thus suggests neurodegeneration when specific alterations are found.

Primary progressive aphasia (PPA) may be the form of onset of several neurodegenerative diseases. PPA is a clinical syndrome characterized by a progressive impairment of language, but relative sparing of other cognitive domains, which was first described by Mesulam in 1982. In the past recent years, different research groups have used various classifications, based on the type of aphasia (fluent, non-fluent with anomia, semantic, etc.), which has jeopardized the extrapolation of observations. But recently, new diagnostic criteria have been published by a group of experts, in which three variants of PPA have been recognized: agrammatic, semantic and logopenic. Each variant has its own clinical features and is associated to a specific cerebral topography, according to studies published to date. As time elapses, the clinical spectrum progresses and new several deficits may appear (PPA plus); for instance, parkinsonism, motor neuron disorders, and memory impairment, among others.

These new diagnostic criteria have not yet been evaluated, and their applicability and validity are an open-issue in the literature. The existence of the logopenic variant is also discussed, and studies that have examined the topography of each variant and their development are scarce.

The hypothesis of this study was that the three clinical variants of PPA are associated to a specific topography and represent different nosological entities. The objective of our study was to define the localization of brain damage in the different variants of PPA, as well as validation of the new diagnostic criteria using FDG-PET.

Methods

All patients diagnosed with PPA in the Department of Neurology of the Hospital Clinico San Carlos were included. Additionally, patients with another focal-onset cognitive impairment, patients with another type of cognitive impairment or neurodegenerative disorder, and healthy controls were included as controls. The recruitment period comprised from November 2011 to April 2013. A full medical record was obtained from all patients by collecting information from patients themselves or from their relatives. A general neurological examination was performed, as well as neuropsychological assessment (Addenbrooke's Cognitive Examination, MMSE), and functional assessment (IDDD, FAQ, CDR). Language impairment was evaluated with PASS scale.

All patients underwent PET imaging, which was performed in the Department of Nuclear Medicine of the Hospital Clinico San Carlos. Prior to the PET scan, subjects fasted for at least 4-6 hours. Glucose levels were measured and corrected if blood values were higher than 130 mg/dL. 5 mCi of FDG were injected and PET images were then acquired in resting state. The images were analysed visually as well as with Statistical Parametric Mapping version 8 (The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College of London). Images were normalised to a specific template created using subjects included in the study. Images were then smoothed with a 12 mm full width at half-maximum (FWHM) Gaussian kernel. An uncorrected p-value of <0.001 was used as statistical threshold. The results were expressed in Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates and software MNI2Tal (<http://Bioimagesuite.yale.edu/mni2tal/index.aspx>, Yale University) was used to convert to Talairach coordinates and visualization in the Talairach atlas.

Statistical analysis of the other results was performed using SPSS Statistic for Windows (version 16, SPSS Inc.). A p-value of <0.05 was considered significant. Results were expressed as mean \pm standard deviation and median [interquartile range].

Results

A total of 96 patients (mean age 71.1 ± 11.2 years; 53.6% females) were included. The PPA group consisted of 32 patients. Pathological controls included 19 patients with Alzheimer's disease, 6 with the behavioural variant of frontotemporal dementia, and 3 with posterior cortical atrophy, among other diagnoses. A healthy control group of 9 subjects was also included.

The PPA group had a mean age of 75.9 ± 7.9 years, with a median time of disease duration of 3.2 [2.0-4.8] years. There were 13 males (40.6%). Patients were classified according to the new consensus criteria into one of the following variants: 12 agrammatic PPA (PPA-G), 3 semantic PPA (PPA-S) and 14 logopenic PPA (PPA-L); three patients could not be classified under any of the three PPA categories. In the subgroup of PPA-G, 8 patients (66.6%) developed a *plus* form: 4 cases with parkinsonism, 3 cases presented with behavioural disorders, and 3 cases showed motor neuron disease. One of the patients with PPA-S acquired a behavioural disorder (behavioural variant of frontotemporal dementia). Regarding PPA-L, 12 of the 15 cases associated memory impairment which suggested Alzheimer's disease.

The median time from the onset of symptoms to the appearance of a second deficit or alteration was 36 months (24-47 months, 95% confidence interval). The survival curve was linear. Cox regression analyses showed that dexter laterality ($B=0.009-0.333$, $p=0.002$) and years of education ($B=0.688-0.959$, $p=0.014$) were associated to a lower risk of progression to PPA plus; in contrast, the logopenic variant ($1.325-14.225$, $p=0.015$) and the existence of family history of dementia ($1.005-26.132$, $p=0.049$) were associated to a higher risk.

Regarding the analysis of PET imaging, in the PPA-G group, a lower metabolism was observed in the left frontal lobe, where two clusters were identified: the first one reached maximal statistical significance at the middle frontal and precentral gyri (Brodmann areas 6 and 9; coordinates $[-38, 0, 64]$, $[-40, 8, 40]$ and $[-46, -2, 32]$), extending to the inferior frontal (areas 9 and 44), middle frontal (area 44) and precentral gyri (areas 43, 48 and 55). The second cluster was medially located in the left superior

frontal (area 8), anterior cingulate (area 32) and medial frontal gyri (area 6) (coordinates [-8, 38, 50], [-8, 12, 46] and [-6, 40, 36]).

The PPA-S group showed hypometabolism in the left temporal cortex, specifically in the superior temporal, middle and inferior, fusiform gyri and uncus (áreas 20, 21, 36 and 38; coordinates [-36, -32, -24], [-40, 4, -42] y [-38, -6, -50]). A cluster was also observed in the superior temporal gyrus and uncus of the right hemisphere, as well as in the inferior frontal and medial frontal gyri. Finally, in the PPA-L group, hypometabolism in the left parieto-temporal cortex was found. Clusters were localized in the left fusiform, middle temporal, superior temporal and supramarginal gyri, as well as inferior parietal lobule (areas 20, 21, 38 and 39), with peaks of significance in superior and middle temporal gyri (coordinates [-48, -58, 24], [-68, -40, -4] y [-56, -22, -6]).

Each patient was additionally compared on an individual basis with the healthy control group, in order to assess whether the pattern of hypometabolism of each patient was the expected one, according to the clinical variant. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values for the clinical diagnosis of PPA-G were 91.6%, 100%, 100% and 95.2%, respectively. For the diagnosis of PPA-S, sensitivity was 60%, specificity and positive predictive value were both 100%, and the negative predictive value was 93.1%. For the diagnosis of PPA-L, sensitivity was 91.6%, specificity was 94.4%, positive predictive value was 78.5% and negative predictive value was 94.4%.

Cerebral metabolism was also evaluated according to the clinical development . On one hand, PPA-G patients who developed motor neuron disease showed hypometabolism in the anterior temporal region (superior temporal gyrus, Brodmann area 38, coordinates [-28, 14, -32]; and fusiform gyrus, area 20, coordinates [-46, -28, -36]), in comparison to PPA-G patients without *plus*-forms. On the other hand, PPA-G patients who acquired parkinsonism signs and symptoms showed 3 clusters of hypometabolism in the right middle frontal gyrus (area 6). Finally, in patients with PPA-L (with no *plus*) a lower metabolism in the left hemisphere was observed in comparison to patients with PPA-L plus (memory impairment). In contrast, in this group, a greater impairment was observed in right hemisphere in the following regions: inferior parietal lobule (coordinates [64, -54, 48], area 40), parahippocampal gyrus ([24, 2, -20]), uncus ([34, -

6, -36, area 20]), subgyral temporal ([46, -14, -26], area 20), middle frontal gyrus ([26, 74, 12], area 10) and superior frontal gyrus ([22, 74, 4], area 10).

Discussion

Our study suggests that the new diagnostic criteria allow the classification of PPA patients into one of the three clinical variants in a high percentage of cases. This classification reaches a high correlation with the expected topography in each variant of PPA.

In this study, 90% of patients could be classified into one of the clinical variants. Furthermore, of the three patients who could not be categorized, only one had findings in FDG-PET compatible with a variant of PPA. This fact contrasts with a previous study in which 41.3% of patients could not be classified in a single variant, and only two cases fulfilled the diagnostic criteria for the logopenic variant. This fact may probably be explained by methodological differences between both studies. Our study also found sensitivity, specificity and predictive values of each variant of PPA generally above 90%. However, a remarkably low sensitivity (60%) and positive predictive value (78.5%) were found for the diagnosis of the semantic and logopenic variants, respectively, which may reflect an overdiagnosis of the logopenic variant using the above-mentioned criteria.

In our study, we also evaluated the topography of each variant of PPA: in PPA-G, a main cluster of hypometabolism was observed in the left middle, inferior frontal and precentral gyri. This region includes Broca's area, as well as the ventral zone of the premotor cortex, which are relevant areas for speech and language production. In semantic PPA, hypometabolism was detected mainly in the left anterior region of the temporal cortex, as well as in the right side; this zone is considered the hub of semantic information according to the more accepted hypothesis regarding the neuroanatomy of semantic memory. Concerning the logopenic variant, hypometabolism was found in the left middle, inferior and superior temporal gyri, as well as the supramarginal and angular gyri in the left parietal lobe. It is suggested that these areas act as relevant regions in phonological working memory.

A certain overlap in the topography of hypometabolism was, however, observed between the three variants. This fact may be explained by the anatomical proximity in the perisylvian region, or by the impairment of common language networks.

The clinical course was different according to each type of PPA and differences in cerebral metabolism were found accordingly. For instance, anterior temporal hypometabolism in agrammatic PPA was associated to progression to motor neuron disease, a fact that may be explained by a topographic predisposition of TDP-43 proteinopathies to this brain region. In patients who developed parkinsonism, presented with medial frontal hypometabolism, and this agrees with previous knowledge that identifies this region as impaired in parkinsonism plus syndromes such as corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy.

The limitations of our study include the absence of cerebrospinal fluid biomarkers or a pathological study. Additionally, we have to consider the limitations associated with voxel-based morphometry methodology. However, this would probably not affect the main conclusions of the study.

In conclusion, our study shows that brain localization of the three types of PPA are left frontal in agrammatic variant, anterior temporal in semantic variant, and left parieto-temporal in logopenic variant; thus, the three variants show different clinical and topographic patterns. The clinical course of the various forms of PPA is also different. For these reasons, we can infer that the three types of PPA are, in fact, three different nosological entities, and that the new consensus criteria are useful and convenient for the correct classification of these diseases in the majority of cases, yet the possibility of overdiagnosing the logopenic variant should be considered.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Adlam ALR, Patterson K, Rogers TT, Nestor PJ, Salmond CH, Acosta-Cabronero J, Hodges JR (2006). Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin? *Brain* 129: 3066-3080.
- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR (2006). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 130: 2636-2645.
- Allen O, Laroi F, McGuire PK, Aleman A (2008). The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies in hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev* 32: 175-191.
- American Academy of Sleep Medicine (2005). *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual* (2nd ed). Westchester: American Academy of Sleep Medicine.
- American Diabetes Association (2004). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27: S5-S10.
- Amunts K, Scheicher A, Bürgel U, Mohlberg H, Uylings HB, Zilles K (1999). Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol* 412: 319-341.
- Amunts K, Lenzen M, Friederici AD, Scheicher A, Morosan P, Palomero-Gallagher N, Zilles K (2010). Broca's region: novel organizational principles and multiple receptor mapping. *PLoS Biol* 8. pii: e1000489.
- Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, Kalbe E, Beuthien-Beumann B, Cappa S, Lenz O, Ludecke S, Marcone A, Mielke R, Ortelli P, Padovani A, Pelati O, Pupi A, Scarpini E, Weisenbach S, Herholz K, Salmon E, Holthoff V, Sorbi S, Fazio F, Perani D (2005). Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 62: 1728-1733.
- Ardila A (2010). A review of conduction aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10: 499-

-Arnáiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Windblad B, Valind S, Nordberg A (2001). Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 12: 851-855.

-Asensio C, Cabrera A, Carreras JL, Llamas JM, Peñuelas I, Pons F, Richter J (2009). Propuesta de la Sociedad Española de Medicina Nuclear (SEMN) para la aprobación de indicaciones de radiofármacos PET por la vía del uso compasivo. Madrid: Sociedad Española de Medicina Nuclear

-Ashburner J, Friston KJ (2000). Voxel-based morphometry: the methods. *Neuroimage* 11: 805-821.

-Ashburner J, Friston KJ (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 14: 1238-1243.

-Attwell D, Iadecola C (2002). The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci* 25: 621-625.

-Bakchine S, Lacomblez L, Palisson E, Laurent M, Derouesne C (1989). Relationship between primitive reflexes, extra-pyramidal signs, reflective apraxia and severity of cognitive impairment in dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol Scand* 79: 38-46.

-Baley DL, Townsen DW, Valk PE, Maisey MN (2005). Positron Emission Tomography. Basic sciences. London: Springer.

-Barraquer Bordas L (1976). Neurología fundamental. Fisiopatología, semiología, síndromes, exploración (3ª edición). Barcelona: editorial Toray.

-Barth A, Bogousslavsky J, Caplan LR (2001). Thalamic infarcts and hemorrhages. En: Bogousslavsky J y Caplan LR, Stroke syndromes. Cambridge: Cambridge University Press.

- Basavaraju NG, Silverstone FA, Libow LS, Paraskevas K (1981). Primitive reflexes and perceptual sensory tests in the elderly: their usefulness in dementia. *J Chronic Dis* 34: 367-377.

- Benadiba M, Luurtsema G, Wichert-Ana L, Buchpigel CA, Busatto Filho G (2012). New molecular targets for PET and SPECT imaging in neurodegenerative diseases. *Rev Bras Psiquiatr* 34 (Supl.2): S125-S148.

- Bernal B, Ardila A (2009). The role of the arcuate fasciculus in conduction aphasia. *Brain* 132: 2309-2316.

- Bertram K, Williams DR (2012). Visual hallucinations in the differential diagnosis of parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 448-452.

- Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex* 19: 2767-2796.

- Bigio EH, Mishra M, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Johnson N, Rademaker A, Weitner BB, Deng HX, Dubner SD, Weintraub S, Mesulam M (2010). TDP-43 pathology in primary progressive aphasia and frontotemporal dementia with pathologic Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 120:43-54.

- Black SE (1996). Focal cortical atrophy syndromes. *Brain Cogn* 31: 188-229.

- Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol JM, Peña-Casanova J (2001) Clinical validity of the “mini-mental state” for Spanish Speaking communities. *Neuropsychologia* 39: 1150-1157.

- Blom JD, Sommer IEC (2012). *Hallucinations*. New York: Springer.

- Böhm P, Peña-Casanova J, Aguilar M (1998). Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities. *Int Psychogeriatr* 10: 261-270.

- Bohnen NI, Djang DSW, Herholz K, Anzai Y, Minishima S (2012). Effectiveness and safety of 18F-FDG-PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literatura. J Nucl Med 53: 59-71.
- Bonelli RM, Cummings JL (2008). Frontal-subcortical dementias. Neurologist 14: 100-107.
- Bonner MF, Ash S, Grossman M (2010). The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. Curr Neurol Neurosci Rep 10: 484-90.
- Bookstein FL (2001). "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. Neuroimage 14: 1454-1462.
- Bouchard M, Suchowersky O (2011). Tauopathies: one disease or many? Can J Neurol Sci 38: 547-556.
- Brand M, Markowitsch HJ (2003). Amnesia: neuroanatomic and clinical issues. En: Feinberg TE y Farah MJ, Behavioral neurology and neuropsychology (2ª edición). New York: McGraw-Hill.
- Buchsbaum B, Baldo J, Okada K, Bernam KF, Dronkers N, D'Esposito M, Hickok G (2011). Conduction aphasia, sensory-motor integration, and phonological short-term memory: an aggregate analysis of lesion and fMRI data. Brain Lang 119: 119-128.
- Burns A, Jacoby R, Levy R (1991). Neurological signs in Alzheimer's disease. Age Ageing 20: 45-51.
- Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VMY, Hatanpaa KJ, White CL III, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DMA (2007). Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium

for Frontotemporal Degeneration. *Acta Neuropathol* 114: 5:22.

-Carnero-Pardo C, Espejo-Martínez B, López-Alcalde S, Espinosa-García M, Sáez-Zea C, Vílchez-Carrillo R, Hernández-Torres E, Navarro-Espigares JL (2011). Effectiveness and costs of phototest in dementia and cognitive impairment screening. *BMC Neurol* 11: 92.

-Carreras-Delgado JL, Pérez-Castejón MJ, Montz R, Maldonado A, Gorospe E (1997a). La tomografía por emisión de positrones en el estudio de la epilepsia. *Rev Neurol* 25: 418-423.

-Carreras-Delgado JL, Pérez-Castejón MJ, Jiménez-Vicioso A, Melgarejo M, Kiblawi S, Madariaga P (1997b). Características de la tomografía por emisión de positrones. Principales aplicaciones en Neurología. *Rev Neurol* 25: 404-414.

-Chan D, Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Whitwell JL, Leschziner G, Rossor AM, Stevens JM, Cippolotti L, Rossor MN (2001). Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 49: 433-442.

-Chan D, Anderson V, Pinjnenburg Y, Whitwell J, Barnes J, Scahill R, Stevens JM, Barkhof F, Scheltens P, Rossor MN, Fox NC (2009). The clinical profile of right temporal lobe atrophy. *Brain* 132: 1285-1298.

-Chatelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC (2003). Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 60: 1374-1377.

-Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 289:2560-2571.

- Clark DG, Charuvastra A, Miller BL, Shapira JS, Mendez MF (2005). Fluent versus nonfluent primary progressive aphasia: a comparison of clinical and functional neuroimaging features. *Brain Lang* 94: 54-60.
- Clayton DF, George JM (1998). The synucleins: a family of proteins involved in synaptic function, plasticity, neurodegeneration and disease. *Trends Neurosci* 21: 249-254.
- Conn D, Thorpe L (2007). Assessment of behavioral and psychological symptoms associated with dementia. *Can J Neurol Sci* 34 (Supl.1): S67-S71.
- Cosentino SA, Jefferson AL, Carey M, Price CC, Davis-Garrett K, Swenson R, Libron DJ (2004). The clinical diagnosis of vascular dementia: a comparison among four classification systems and a proposal for a new paradigm. *Clin Neuropsychol* 18: 6-21.
- Crutch SJ, Lehman M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC (2012). Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol* 11: 170-178.
- Cuetos Vega F (2012). *Neurociencia del lenguaje. Bases neurológicas e implicaciones clínicas*. Madrid: Panamericana.
- Cupples LA, Farrer LA, Sadovnick AD, Relkin N, Whitehouse P, Green RC (2004). Estimating risk curves for first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: the REVEAL study. *Genet Med* 6: 192-196.
- David D, Moreaud O, Charnallet A (2006). Les aphasies progressives primaires: aspects cliniques. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 4: 189-200.
- Davies RR, Hodges JR, Kril JJ, Patterson K, Halliday GM, Xuereb JH (2005). The pathological basis of semantic dementia. *Brain* 128: 1984-1995.
- Decker DA, Heilman KM (2008). Steroid treatment of primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 65: 1533-1535.

-Del Ser Quijano T, Peña-Casanova J (1994). Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Barcelona: JR Prous editores.

-Deramecourt V, Lebert F, Debachy B, Mackowiak-Cordoliani MA, Bombois S, Kerdraon O, Buée L, Maurage CA, Pasquier F (2010). Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology* 74: 42-49.

-De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, Rodríguez-Laso A, Reñé R, de las Heras SP, Mateos R, Martínez-Martín P, Manubens JM, Mahillo-Fernández I, López-Pousa S, Lobo A, Reglà JL, Gascón FJ, Fernández-Martínez M, Boix R, Bermejo-Pareja F, Bergareche A, Benito-León J, de Arce A, del Barrio JL (2009). Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol* 9: 55.

-De Renzi E, Barbieri C (1992). The incidence of grasp reflex following hemispheric lesion and its relation to frontal damage. *Brain* 115: 293-313.

-Del Barrio JL, de Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, Gabriel R, García de Yébenes MJ, García FJ, López-Pousa S, Manubens JM, Mateos R, Matías-Guiu J, Olivé JM, Reñé R, Rodríguez F, Saz P (2005). Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: a review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology* 24: 179-188.

-Di Legge S, Di Piero V, Altieri M, Vincenzini E, Tombari D, Di Stani F, Lenzi GL (2001). Usefulness of primitive reflexes in demented and non-demented cerebrovascular patients in daily clinical practice. *Eur Neurol* 45: 104-110.

-Dickson DW (2010). Neuropathology of non-Alzheimer degenerative disorders. *Int J Clin Exp Pathol* 3: 1-23.

-Didic M, Felician O, Ceccaldi M, Poncet M (1999). Progressive focal cortical atrophies. *Rev Neurol (Paris)* 155 (Supl. 4): S73-S82.

-Diéguez-Vide F, Peña-Casanova J (2012). Cerebro y lenguaje. Sintomatología neurolingüística. Madrid: editorial Panamericana.

-Diehl J, Grimmer T, Drzezga A, Riemenschneider M, Förstl H, Kurz A (2004). Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. *Neurobiol Aging* 25: 1051-1056.

-Donix M, Burggren AC, Suthana NA, Siddarth P, Ekstrom AD, Krupa AK, Jones M, Martin-Harris L, Ercoli LM, Miller KJ, Small GW, Bookheimer SY (2010). Family history of Alzheimer's disease and hippocampal structure in healthy people. *Am J Psychiatry* 167: 1399-1406.

-Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, Cabanis EA (2007). Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain* 130: 1432-1441.

-Drzezga A, Grimmer T, Siebner H, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A (2002). Prominent hypometabolism of the right temporoparietal and frontal cortex in two left-handed patients with primary progressive aphasia. *J Neurol* 249: 1264-7.

-Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A (2003). Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 1104-1113.

-Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A (2005). Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)-F-FDG PET. *J Nucl Med* 46: 1626-1632.

-Dubois B (2000). "Prodromal Alzheimer's disease": a more useful concept than mild cognitive impairment? *Curr Opin Neurol* 13: 367-369.

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet* 9: 1118-1127.

- Duffau H, Capelle L, Denvil D, Gatignol P, Sichez N, Lopes M, Sichez JP, Van Effenterre R (2003). The role of dominant premotor cortex in language: a study using intraoperative functional mapping in awake patients. *Neuroimage* 20: 1903-1914.

- Duyckaerts C, Hauw JJ (1997). Diagnosis and staging of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 18: S33-S42.

- Eckert T, Barnes a, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, Eidelberg D (2005). FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *NeuroImage* 26: 912-921.

- Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V (1997). The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Eng J Med* 337: 1667-1674.

- Farah MJ. Visual perception and visual imagery. En: Feinberg TE y Farah MJ, *Behavioral neurology and neuropsychology* (2ª edición). New York: McGraw-Hill.

- Filley CM. *The behavioral neurology of white matter* (2012). New York: Oxford University Press.

- Fernández-Matarrubia M, Matías-Guiu JA, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J (2013a). Demencia frontotemporal variante conductual: aproximación clínica y terapéutica. *Neurología*. doi:10.1016/j.nrl.2013.003.001.

- Fernández-Matarrubia M, Matías-Guiu JA, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J (2013b). Demencia frontotemporal variante conductual: biomarcadores, una aproximación a la enfermedad. *Neurología*. doi:10.1016/j.nrl.2013.03.002.

-Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ, Gutiérrez Gómez M, Langois CM, Langbaum JBS, Ayutyanont N, Roontiva A, Thyyagura P, Lee W, Mo H, Lopez L, Moreno S, Acosta-Baena N, Giraldo M, Garcia G, Reiman RA, Huentelman MJ, Kosik KS, Tariot PN, Lopera F, Reiman EM (2012). Florbetapir PET analysis of amyloid-beta deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 11: 1057-1065.

-Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR (1975). Mini-mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198.

-Formaglio M, Costes N, Seguin J, Tholance Y, Le Bars D, Roullet-Solignac I, Mercier B, Krolak-Salmon P, Vighetto A (2011). In vivo demonstration of amyloid burden in posterior cortical atrophy: a case series with PET and CSF findings. *J Neurol* 258: 1841-1851.

-Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, Decarli CS, Turner RS, Koeppe RA, Higdon R, Minoshima S (2007). FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 130: 2616-2635.

-Franssen EH, Kluger A, Torossian CL, Reisberg B (1993). The neurologic syndrome of severe Alzheimer's disease. Relationships to functional decline. *Arch Neurol* 50: 1029-1039.

-Friederici AD, Gierhan SME (2013). The language network. *Curr Opin Neurobiol* 23: 250-254.

-Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE, Penny WD (2006). Statistical parametric mapping. The analysis of functional brain images. London: Academic Press.

-Fukui T, Sugita K, Kawamura M, Shiota J, Nakano I (1996). Primary progressive apraxia in Pick's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 47: 467-473.

-Fuster JM (2008). The prefrontal cortex (4ª edición). Oxford: Elsevier.

- Galton CJ, Paterson K, Xuereb JH, Hodges JR (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 123: 484-498.

- Gendron TF, Petrucelli L (2009). The role of tau in neurodegeneration. *Molecular Neurodegeneration* 4: 13.

- Gil-Navarro S, Lladó A, Rami L, Castellví M, Bosch B, Bargalló N, Lomeña F, Reñé R, Montagut N, Antonell A, Molinuevo JL, Sánchez-Valle R (2013a). Neuroimaging and biochemical markers in three variants of primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 35: 106-117.

- Gil-Navarro S, Lomeña F, Cot A, Lladó A, Montagut N, Castellví M, Bosch B, Rami L, Antonell A, Balasa M, Pavia J, Iranzo A, Molinuevo JL, Sánchez-Valle R (2013b). Decreased striatal dopamine transporter uptake in the non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Eur J Neurol*. doi: 10.1111/ene.12196.

- Gispert JD, Reig S, Martínez-Lázaro R, Pascau J, Penedo M, Desco M (2002). Cuantificación en estudios PET: métodos y aplicaciones. *Rev R Acad Cienc Exact Fis Nat (Esp)* 96: 13-27.

- Gispert JD, Pascau J, Reig S, García-Barreno P, Desco M (2003a). Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. *Rev Esp Med Nuclear* 22: 43-43.

- Gispert JD, Pascau J, Reig S, Martínez-Lázaro R, Molina V, García-Barreno P, Desco M (2003b). Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *Neuroimage* 19: 601-612.

- Gliebus G, Bigio EH, Gasho K, Mishra M, Caplan D, Mesulam MM, Geula C (2010). Asymmetric TDP-43 distribution in primary progressive aphasia with progranulin mutation. *Neurology* 74:1607-1610.

- Gold DA (2012). An examination of instrumental activities of daily living assessment

in older adults and mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 34: 11-34.

-Golden CJ, Espe-Pfeifer P, Wachsler-Felder J (2000). Neuropsychological interpretations of objective psychological tests. New York: Kluwe Academic Plenum Publishers.

-Goll JC, Crutch SJ, Loo JHY, Rohrer JD, Frost C, Bamiou DE, Warren JD (2010). Non-verbal sound processing in the primary progressive aphasia. *Brain* 133:272-285.

-Gómez de Barreda E, Ávila J (2010). Is tau a suitable therapeutic target in tauopathies? *World J Biol Chem* 26: 81-84.

-Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, La Phengrasamy BA, Rosen HJ, Johnson JK, Weiner MW, Miller BL (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 55: 335-346.

-Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, Perani D, Garibotto V, Cappa SF, Miller BL (2008). The logopenic/phonological variants of primary progressive aphasia. *Neurology* 71: 1227-1234.

-Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenbergue R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 76: 1006-1014.

-Green RC, Cupples LA, Go R, Benke KS, Edeki T, Griffith PA, Williams M, Hipps Y, Graff-Radford N, Bachman D, Farrer LA; MIRAGE study group (2002). Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 287: 329-336.

-Grossman M (2005). Cerebrospinal fluid profile distinguishes frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 57: 721-9.

-Grossman M, Libon DJ, Forman MS, Massimo L, Wood E, Moore P, Anderson C, Farmen J, Chatterjee A, Clark CM, Coslett HB, Hurtig HI, Lee VMY, Trojanowski JQ (2007). Distinct antemortem profiles in patients with pathologically defined frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 64: 1601-1609.

-Grossman M, Xie SX, Libon DJ, Wang X, Massimo L, Moore P, Vesely L, Berkowitz R, Chatterjee A, Coslett HB, Hurtig HI, Forman MS, Lee VM-Y, Trojanowski JQ (2008). Longitudinal decline in autopsy-defined frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 70: 2036-2045.

-Grossman M (2010). Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat.Rev.Neurol* 6: 88-97.

-Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association (2004). Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227-239.

-Gunawardena D, Ash S, McMillan C, Avants B, Gee J, Grossman M (2010). Why are patients with progressive nonfluent aphasia nonfluent? *Neurology* 75:588-594.

-Guyton AC, Hall JE (2001). *Tratado de fisiología médica* (10ª edición). Madrid: McGraw Hill – Interamericana.

-Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RW, Symon L (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 32: 632-637.

-Hagoort P (2005). On Broca, brain, and binding: a new framework. *Trends in Cognitive Sciences* 9: 416-423.

-Harciarek M, Kertesz A (2011). Primary progressive aphasia and their contribution to the contemporary knowledge about the brain-language relationship. *Neuropsychol Rev* 21: 271-287.

- Hashimoto R, Tanaka Y (1998). Contribution of the supplementary motor area and anterior cingulate gyrus to pathological grasping phenomena. *Eur Neurol* 40: 151-158.

- Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* 80: 1778-1783.

- Heilman KM, Watson RT, González-Rothi LJ (2003). Disorders of skilled movements: limb apraxia. En: Feinberg TE y Farah MJ, *Behavioral neurology and neuropsychology* (2ª edición). New York: McGraw Hill.

- Henry JD, Crawford JR, Phillips LH (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 42: 1212-1222.

- Henry ML, Gorno-Tempini ML (2010). The logopenic variant of primary progressive aphasia. *Curr Opin Neurol* 23:633-637.

- Herholz K, Nordberg A, Salmon E, Perani D, Kessler J, Mielke R, Halber M, Jelic V, Almkvist O, Collette F, Alberoni M, Kennedy A, Hasselbach S, Fazio F, Heiss WD (1999). Impairment of neocortical metabolism predicts progression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 494-504.

- Herholz K (2003). PET studies in dementia. *Annals of Nuclear Medicine* 17: 79-89.

- Herholz K, Carter SF, Jones M (2007). Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol* 80: S160-S167.

- Herholz K, Ebmeier K (2011). Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 10:667-670.

- Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, Kril JJ, Halliday GM (2004). Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 56:399-406.

- Hodges JR, Patterson K (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol* 6:1004-1014.

- Hodges JR, Mitchel J, Dawson K, Spillantini MG, Xuereb JH, McMonagle P, Nestor PJ, Patterson K (2010). Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain* 133: 300-306.

- Hogan DB, Ebly EM (1995). Primitive reflexes and dementia: results from the Canadian study of health and aging. *Age Ageing* 24:375-381.

- Honea RA, Swerdlow RH, Vidoni ED, Goodwin J, Burns JM (2010). Reduced gray matter volumen in normal adults with a maternal familiy history of Alzheimer disease. *Neurology* 74: 113-120.

- Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, Piguet O, Hodges JR (2009). Can progressive and non-progressive behavioral variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 80: 591-593.

- Hu WT, Chen-Plotkin A, Grossman M, Arnold SE, Clark CM, Shaw LM, McCluskey L, Elman L, Hurtig HI, Siderowf A, Lee VM, Soares H, Trojanowski JQ (2010a). Novel CSF biomarkers for frontotemporal lobar degenerations. *Neurology* 75: 1-1.

- Hu WT, McMillan C, Libon D, Leight S, Forman M, Lee VMY, Trojanowski JQ, Grossman M (2010b). Multimodal predictors for Alzheimer disease in nonfluent primary progressive aphasia. *Neurology* 75:595-602.

- Hughes CP, Berg L, Danzinger WL (1988). A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatr* 140:566-572.

- Ibach B, Poljansky S, Marienhagen J, Sommer M, Männer P, Hajak G (2004). Contrasting metabolic impairment in frontotemporal degeneration and early onset Alzheimer's disease. *Neuroimage* 23:739-743.

- Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T (2009). Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke* 40: 2709-2714.
- Iqbal K, Liu F, Gong CX, Alonso AC, Grundke-Iqbal I (2009). Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol* 118: 53-69.
- Iqbal K, Liu F, Gong CX, Grundke-Iqbal I (2010). Tau in Alzheimer Disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res* 7: 656-664.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9: 119-128.
- Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C (2007). What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 69: 871-877.
- James BD, Bennet DA, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA (2012). Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. *JAMA* 307: 1798-1800.
- Jellinger KA, Bancher C (1998). Neuropathology of Alzheimer's disease: a critical update. *J Neural Transm Suppl* 54: 77-95.
- Jellinger KA (2011). Interaction between alfa-synuclein and other proteins in neurodegenerative disorders. *ScientificWorldJournal* 11: 1893-1907.
- Jorm AF, Jolley D (1998). The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 51: 728-733.
- Josephs KA, Whitwell JL, Boeve BF, Knopman DS, Tang-Wai DF, Drubach DA, Jack CR Jr, Petersen RC (2006a). Visual hallucinations in posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 63: 1427-1432.

-Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, Hauser MF, Witte RJ, Boeve BF, Knopman DS, Dickson DW, Jack CR Jr, Petersen RC (2006b). Clinicopathological and imaging correlated of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 129: 1385-1398.

-Josephs KA, Whitwell JL, Duffy JR, Vanvoorst WA, Strand EA, Hu WT, Boeve BF, Graff-Radford NR, Parisi JE, Knopman DS, Dickson DW, Jack CR Jr, Petersen RC (2008). Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLN pathology. *Neurology* 70: 25-34.

-Josephs KA, Whitwell JL, Knopman DS, Boeve BF, Vemuri P, Senjem ML, Parisi JE, Ivnik RJ, Dickson DW, Petersen RC, Jack CR Jr (2009). Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology* 73: 1443-1450.

-Josephs KA, Duffy JR, Fossett TR, Strand EA, Claassen DO, Whitwell JL, Peller PJ (2010). Fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in progressive apraxia of speech and primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 67: 596-605.

-Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Master AV, Lowe VJ, Jack CR Jr, Whitwell J (2012). Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. *Brain* 135: 1522-1536.

-Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Lowe VJ, Jack CR Jr, Whitwell JL (2013). Syndromes dominated by apraxia of speech show distinct characteristics from agrammatic PPA. *Neurology* 81: 1-9.

-Ju R, Kim J, Moon D, Choe B, Suh T (2004). Different metabolic patterns analysis of Parkinsonism on the 18F-FDG PET. *Eur J Radiol* 51: 223-233.

-Kaplan B, Ratner V, Haas E (2003). Alfa-synuclein: its biological function and role in neurodegenerative diseases. *J Mol Neurosci* 20: 83-92.

-Kasanuki K, Iseki E, Fujishiro H, Yamamoto H, Yamamoto R, Higashi S, Minegishi M, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Hino H, Kosaka K, Sato K, Arai H

(2012). Neuropathological investigation of the hypometabolic regions on positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in patients with dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 314: 111-119.

-Katsuno M, Tanaka F, Sobue G (2012). Perspectives on molecular targeted therapies and clinical trials for neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 329-335.

-Kawamura M, Mochizuki S (1999). Primary progressive apraxia. *Neuropathology* 19: 249-258.

-Keller SS, Crow T, Foundas A, Amunts K, Roberts N (2009). Broca's area: nomenclature, anatomy, topology and asymmetry. *Brain Lang* 109: 29-48.

-Kertesz A, Martínez-Lage P, Davidson W, Munoz DG (2000). The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 55: 1368-1375.

-Kertesz A (2003). Pick complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 9: 311-317.

-Kertesz A, Davidson W, McCabe P, Takagi K, Munoz D (2003). Primary progressive aphasia: diagnosis, varieties, evolution. *J Int Neuropsychol Soc* 9: 710-719.

-Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG (2005). The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 128: 1996-2005.

-Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y (2010). In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl(ethenyl)]-6-6[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain* 133: 1772-1778.

- Kipps CM, Hodges JR (2005). Cognitive assessment for clinicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 (Supl. 1): i22-i30.

- Kirshner HS (2010). Frontotemporal dementia and Primary Progressive Aphasia: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10: 504-511.

- Knibb JA, Hodges JR (2005). Semantic dementia and primary progressive aphasia: a problem of categorization? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 19:S7-S14.

- Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, Hodges JR (2006). Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol* 59: 156-165,

- Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Dickson DW, Smith GE, Ivnik RJ, Josephs KA, Pettersen RC (2005). Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 57:480-488.

- Koziol LF, Budding DE (2009). Subcortical structures and cognition. Implications for neuropsychological assessment. New York: Springer.

- Kramer JH, Miller BL (2000). Alzheimer's disease and its focal variants. *Semin Neurol* 20: 447-454.

- Kramer JH, Jurik J, Sha SJ, Rankin KP, Rosen HJ, Johnson JK, Miller BL (2003). Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* 16: 211-218.

- Kremen SA, Mendez MF, Tsai PH, Teng E (2011). Extrapyrarnidal signs in the primary progressive aphasia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 26: 72-77.

- Lacadie CM, Fulbright RK, Rajeevan N, Constable RT, Papademetris X (2008). More accurate Talairach coordinates for neuroimaging using non-linear registration. *Neuroimage* 42: 717-725.

- Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, Fox PT, Evans AC, Toga AW, Mazziotta JC (1997). Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Hum Brain Mapp* 5: 238-242.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT (2000). Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10: 120-131.
- Lapidi MI, Burton MC, Chang MT, Rummans TA, Cha SS, Leavitt JA, Boeve BF (2013). Clinical phenomenology and mortality in Charles Bonnet syndrome. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 26: 3-9.
- Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, Ridha BH, Barnes J, Warrington EK, Rossor MN, Fox NC (2011). Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 32: 1466-1476.
- LeRhun E, Richard f, Pasquier F (2005). Natural history of primary progressive aphasia. *Neurology* 65: 887-891.
- Leys D, Pasquier F. Poststroke dementia (2001). En: Bogousslavsky J y Caplan LR, *Stroke síndromes*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Leyton CE, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR (2010). Application of Addenbrooke's cognitive examination to diagnosis and monitoring of progressive primary aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 29: 504-509.
- Leyton CE, Villemagne VL, Savage S, Pike KE, Ballard KJ, Piquet O, Burrell JR, Rowe CC, Hodges JR (2011). Subtypes of progressive aphasia: application of the International Consensus Criteria and validation using beta-amyloid imaging. *Brain* 134: 3030-3043.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D (2012). *Neuropsychological assessment* (5ª edición). Oxford: Oxford University Press.

- Libon DJ, McMillan C, Gunawardena D, Powers C, Massimo L, Khan A, Morgan B, Farag C, Richmond L, Weinstein J, Moore P, Coslett HB, Chatterjee A, Aguirre G, Grossman M (2009). Neurocognitive contributions to verbal fluency deficits in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 73: 535-542.

- Links KA, Merims D, Binns MA, Freedman M, Chow TW (2010). Prevalence of primitive reflexes and parkinsonian signs in dementia. *Can J Neurol Sci* 37: 601-607.

- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54: S4-S9.

- Mackenzie IR, Baborie A, Pickering-Brown S, Plessis DD, Jaros E, Perry RH, Neary D, Snowden JS, Mann DM (2006). Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 112: 539-549.

- Mackenzie IRA, Rademakers R, Neumann M (2010). TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 9: 995-1007.

- Madhavan A, Whitwell JL, Weigand SD, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Tosakulwong N, Senjem ML, Gunter JL, Lowe VJ, Petersen RC, Jack CR Jr, Josephs KA (2013). FDG PET and MRI in logopenic primary progressive aphasia versus dementia of the Alzheimer's type. *PLoS ONE* 8: e62471.

- Maldjian JA, Whitlow CT; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012). Whither the hippocampus? FDG-PET hippocampal hypometabolism in Alzheimer disease revisited. *AJNR Am J Neuroradiol* 33: 1975-1982.

- Martínez de Souza RK, Blattes da Rocha SF, Cordellini MF, Vosgerau RP, Kowacs PA (2013). Primary progressive apraxia: a syndrome difficult to categorize. *Arq Neuropsiquiatr* 71: 267-268.

- Martí-Vilalta JL, Graus F (1984). The palmomental reflex. *Eur Neurol* 23: 12-16.

- Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 55: 1613-1620.

- Mangialasche F, Solomon A, Winblad Bengt, Mecocci P, Kivipelto M (2010). Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 9: 702-716.

- Manubens JM, Martínez-Lage P, Martínez-Lage JM, Larrumbre R, Murruzábal J, Martínez-González MA, Guarch C, Urrutia T, Sarrasquet P, Lacruz F (1998). Variación de las puntuaciones en el Mini Mental State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años de Pamplona. *Neurología* 13: 111-119.

- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the Nations Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 263-269.

- McKeith I, Cummings J (2005). Behavioral changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurol* 4: 735-742.

- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gómez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VMY, Lees A, Litvan I, Londos E, López OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M, for the Consortium on DLB (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65: 1863-1872.

- Masdeu JC, Arbizu J, Toledo J, Valero M (2006). SPECT y PET en neurología. *Neurología* 21: 219-225.

- McMonagle P, Blair M, Kertesz A (2006). Corticobasal degeneration and progressive aphasia. *Neurology* 67: 1444-1451.

- McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A (2006). The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology* 66: 331-338.

- Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J (2005). Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews* 1: 00-00.

- Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM (2002). Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14: 33-40.

- Mesulam MM, Johnson N, Grujic Z, Weintraub S (1997). Apolipoprotein E genotypes in primary progressive aphasia. *Neurology* 49: 51-55.

- Mesulam MM (2001). Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 49: 425-432.

- Mesulam MM (2003). Primary progressive aphasia-- a language-based dementia. *N Engl J Med* 349: 1535-1542.

- Mesulam MM (2007). Primary Progressive Aphasia. A 25-year retrospective. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21: S8-S11.

- Mesulam MM, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger GC, Rademaker A, Weintraub S, Bigio EH (2008). Alzheimer and Frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 63: 709-719.

- Mesulam M, Wieneke C, Rogalski E, Cobia D, Thompson C, Weintraub S (2009a). Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 66: 1545-51.
- Mesulam M, Rogalski E, Wieneke C, Cobia D, Rademaker A, Thompson C, Weintraub S (2009b). Neurology of anomia in the semantic variant of primary progressive aphasia. *Brain* 132: 2553-2565.
- Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, Karydas A, Bonasera S, Rabinovici GD, Miller BL, Gorno-Tempini ML (2009). Clinical syndromes associated with posterior atrophy. Early age at onset AD spectrum. *Neurology* 73: 1571-1578.
- Miller BL (2009). Basic clinical approaches to diagnosis. En: Miller BL y Boeve BF, *The behavioral neurology of dementia* (1-6). New York: Cambridge University Press.
- Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE (2001). Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 50: 358-365.
- Mohr JP, Lazar RM, Marshall RS, Hier DB (2004). Middle cerebral artery. En: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management* (4ª edición). Philadelphia: Churchill Livingstone.
- Montilla Bono J, Gómez MR (1995). *Neurología y Neuropsicología pediátrica*. Jaén: Diputación provincial.
- Montz-Andrée R, Jiménez-Vicioso A, Coullaut-Jáuregui J, López-Ibor Aliño JJ, Carreras-Delgado JL (2002). PET en Neurología y Psiquiatría I. PET con FDG en el estudio del SNC. *Rev Esp Med Nuclear* 21: 370-386.
- Morris J. The CDR: current version and scoring rules (1993). *Neurology* 43: 2412-2413.

- Mosconi L, Rinne JO, Tsui WH, Murray J, Li Y, Glodzik L, McHugh P, Williams S, Cummings M, Pirraglia E, Goldsmith SJ, Vallabhajosula S, Scheinin N, Viljanen T, Nagren K, de Leon MJ (2013). Amyloid and metabolic positron emission tomography imaging of cognitively normal adults with Alzheimer's parents. *Neurobiol Aging* 34: 22-34.
- Munoz DG, Woulfe J, Kertesz A (2007). Argrophilic thorny astrocyte clusters in association with Alzheimer's disease pathology in possible primary progressive aphasia. *Acta Neuropathol* 114: 347-357.
- Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, Williams GB, Patterson K, Hodges JR (2003a). Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula. *Brain* 126: 2406-18.
- Nestor PJ, Caine D, Fryer TD, Clarke J, Hodges JR (2003b). The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1521-1529.
- Nestor PJ, Balan K, Cheow HK, Fryer TD, Knibb JA, Xuereb JH, Hodges JR (2007). Nuclear imaging can predict pathologic diagnosis in progressive nonfluent aphasia. *Neurology* 68: 238-239.
- Neumann M (2009). Molecular neuropathology of TDP-43 proteinopathies. *Int J Mol Sci* 10: 232-246.
- Nielsen FA, Balslev D, Hansen LK (2005). Mining the posterior cingulate: segregation between memory and pain components. *Neuroimage* 27: 520-532.
- Nordberg A (2008). Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 46:1636-1641.
- Nordberg A, Carter SF, Rinne J, Drzezga A, Brooks DJ, Vandenberghe R, Perani D, Forsberg A, Langström B, Scheinin N, Karrasch M, Nagren K, Grimmer T, Miederer I, Edison P, Okello A, VanLaere K, Nelissen N, Vandenbulcke M, Garibotto V, Amlkvist

O, Kalbe E, Hinz R, Herholz K (2013). A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40: 104-114.

-Norton JW, Corbett JJ (2000). Visual perceptual abnormalities: hallucinations and illusions *Sem Neurol* 20: 111-121.

-Olazarán J, Mouronte P, Bermejo F (2005). Validez clínica de dos escalas de actividades instrumentales en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 20: 395-401.

-Ogar JM, Dronkers NF, Brambati SM, Miller BL, Gorno-Tempini ML (2007). Progressive nonfluent aphasia and its characteristic motor speech deficits. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21:S23-30.

-Owen G, Mulley GP (2002). The palmomental reflex: a useful clinical sign? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 113-115.

-Panegyres PK, McCarthy M, Campbell A, Lenzo N, Fallon M, Thompson J (2008). Correlative studies of structural and functional imaging in primary progressive aphasia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 23: 184-191.

-Paulson G, Gottlieb G (1968). Development reflexes: the reappearance of foetal and neonatal reflexes in aged patients. *Brain* 9: 137-152.

-Peña-Casanova J (1991). Programa integrado de exploración neuropsicológica "Test Barcelona". Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Ed. Masson, Barcelona.

-Peña-Casanova J, Böhm P (2000). La exploración neuropsicológica en las degeneraciones frontotemporales. *Neurología* 15 (Supl.1): 17-29.

-Peña-Casanova J, Gramunt Fombuena N, Gich Fullà J (2004). Tests neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología basada en evidencias. Ed. Masson, Barcelona.

-Peña-Casanova J (2005). Test Barcelona revisado. Normalidad, semiología y patología

neuropsicológicas. Barcelona: Elsevier.

-Peña-Casanova J, Blesa R, Aguilar M, Gramunt-Fombuena N, Gómez-Anson B, Oliva R, Molinuevo JL, Robles A, Barquero MS, Antúnez C, Martínez-Parra C, Frank-García A, Fernández M, Alfonso V, Sol JM, for the NEURONORMA Study Team (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Methods and sample characteristics. *Arch Clin Neuropsychol* 24: 307-319.

-Pernecky R, Diehl-Schmid J, Pohl C, Drzezga A, Kurz A (2007). Non-fluent progressive aphasia: cerebral metabolic patterns and brain reserve. *Brain Res* 1133: 178-185.

-Perry RH, McKeith IG, Perry EK (1996). *Dementia with Lewy Bodies. Clinical, pathological and treatment issues.* New York: Cambridge University Press.

-Petersen RC (2007). Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. *Semin Neurol* 27: 22-31.

-Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 3: 323-329.

-Pietrzyk U (1997). *Positron emission tomography: physical background and applications* (edición revisada en 2011). Wuppertal: Shaker Verlag.

-Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR (2011). Behavioral-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol* 10: 162-172.

-Pliskin NH, Kiolbas TA, Towle VL, Pankow L, Ernest JT, Noronha A, Luchins DJ (1996). Charles Bonnet syndrome: an early marker for dementia? *J Am Geriatr Soc* 44: 1055-1061.

-Poeppel D, Hickok G. Towards a new anatomy of language. *Cognition* 92: 1-12.

- Prayson RA (2005). Neuropathology. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Prestia A, Caroli A, van der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, Barkhof F, Teunissen CE, Wall AE, Carter SF, Schöll M, Choo IH, Nordberg A, Scheltens P, Frisoni GB (2013). Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology*. doi:10.1212/WNL.0b013e3182872830.
- Quiroga P, Albala C, Klaasen G (2004). Validation of a screening test for age associated cognitive impairment, in Chile. *Rev Med Chil* 132: 467-478.
- Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, O'Neil JP, Lal RA, Dronkers NF, Miller BL, Gorno-Tempini ML (2008). A β Amiloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 64: 388-401.
- Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, Mormino EC, O'Neil JP, Janabi M, Karydas A, Growdon ME, Jang JY, Huang EJ, DeArmond SJ, Trojanowski JQ, Grinberg LT, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Miller BL, Jagust WJ (2011). Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology* 77: 2034-2042.
- Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Mendez MF, Knopman D, Kertesz A, Mesulam M, Salmon DP, Galasko D, Chow TW, Decarli C, Hillis A, Josephs K, Kramer JH, Weintraub S, Grossman M, Gorno-Tempini ML, Miller BM (2007). Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21:S14-18.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 58: 1615-1621.
- Reisberg B, Ferris SH, De Leon MD, Crook T (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 139: 1136-1139.

-Reitz C, Brayne C, Mayeux R (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 7: 137-152.

-Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW Jr, Storandt M, Morris JC (2004). Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology* 63: 1175-1180.

-Ridgway GR, Henley SMD, Rohrer JD, Scahill RI, Warren JD, Fox NC (2008). Ten simple rules for reporting voxel-based morphometry studies. *Neuroimage* 40: 1429-1435.

-Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J; Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología (2002). Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 17: 17-32.

-Rogalski E, Johnson N, Weintraub S, Mesulam M (2008). Increased frequency of learning disability in patients with primary progressive aphasia and their first-degree relatives. *Arch Neurol* 65: 244-248.

-Rogalski EK, Mesulam MM (2009). Clinical trajectories and biological features of Primary Progressive Aphasia. *Curr Alzheimer Res.* 6: 331-336.

-Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Weintraub S (2011a). Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology* 76: 1804-1810.

-Rogalski EJ, Rademaker A, Harrison TM, Helenowski I, Johnson N, Bigio E, Mishra M, Weintraub S, Mesulam MM (2011b). ApoE E4 is a susceptibility factor in amnesic but not aphasic dementias. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 25: 159-163.

-Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Thompson CK, Weintraub S, Mesulam MM (2011c). Anatomy and language impairments in primary progressive aphasia. *J Neurosci* 31: 3344-3350.

-Rogalski E, Weintraub S, Mesulam MM (2013). Are there susceptibility factors for primary progressive aphasia? *Brain and Language*. doi: 10.1016/j.bandl.2013.02.004

-Roh JH, Suh MK, Kim EJ, Go SM, Na DL, Seo SW (2010). Glucose metabolism in progressive nonfluent aphasia with and without parkinsonism. *Neurology* 75: 1022-1024.

-Rohrer JD, Knight WD, Warren JE, Fox NC, Rossor MN, Warren JD (2008). Word-finding difficulty: a clinical analysis of the progressive aphasia. *Brain* 131: 8-38.

-Rohrer JD, Warren JD, Modat M, Ridgway GR, Douiri A, Rossor MN, Ourselin S, Fox NC (2009). Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 72: 1562-1569.

-Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD (2010a). Syndromes of nonfluent primary progressive aphasia. A clinical and neurolinguistic analysis. *Neurology* 75: 603-610.

-Rohrer JD, Crutch SJ, Warrington EK, Warren JD (2010b). Progranulin-associated primary progressive aphasia: a distinct phenotype? *Neuropsychologia* 48:288-297.

-Rohrer JD, Ridgway GR, Crutch SJ, Hailstone J, Goll JC, Clarkson MJ, Mead S, Beck J, Mummery C, Ourselin S, Warrington EK, Rossor MN, Warren JD (2010c). Progressive logopenic/phonological aphasia: erosion of the language network. *Neuroimage* 49: 984-993.

-Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD (2012). Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiol Aging* 33: 744-752.

-Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, Miller BL, Gorno-Tempini ML (2006). Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology* 67: 1752-1756.

- Rosenbloom MH, Alkalay A, Agarwal N, Baker SL, O'Neil JP, Janabi M, Yen IV, Growdon M, Jang J, Madison C, Mormino EC, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL, Jagust WJ, Rabinovici GD (2011). Distinct clinical and metabolic deficits in PCA and AD are not related to amyloid deposition. *Neurology* 76: 1789-1796.
- Ross CA, Tabrizi SJ (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 10: 83-98.
- Sajjadi SA, Patterson K, Arnold RJ, Watson PC, Nestor PJ (2012). Primary progressive aphasia. A tale of two síndromes and the rest. *Neurology* 78: 1670-1677.
- Salmond CH, Ashburner J, Vargha-Khadem F, Connelly A, Gadian DG, Friston KJ (2002). Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17: 1027-1030.
- Sánchez-Benavides G, Manero RM, Quiñones-Úbeda S, de Sola S, Quintana M, Peña-Casanova J (2009). Spanish version of the Bayer Activities of Daily Living Scale in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease: discriminant and concurrent validity. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27: 572-578.
- Sapolsky D, Bakkour A, Negreira A, Nalipinski P, Weintraub S, Mesulam MM, Caplan D, Dickerson BC (2010). Cortical neuroanatomic correlated of symptom severity in primary progressive aphasia. *Neurology* 75: 358-366.
- Sarasola D, Luján-Calcano E, Sabe M, Crivelli L, Torralva T, Roca M, García-Caballero A, Manes F (2005). El Addenbrooke's Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev Neurol* 41: 717-721.
- Saur D, Kreher BW, Schnell S, Kummerer D, Kellmeyer P, Vry MS, Umarova R, Musso M, Glauche V, Abel S, Huber W, Rijntjes M, Hennig J, Weiller C (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 18035-18040.

-Schadlu AP, Schadlu R, Shepherd JB 3rd (2009). Charles Bonnet syndrome: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 20: 219-222.

-Scheinin NM, Aalto S, Koikkalainen J, Lötjönen J, Kassasch M, Kemppainen N, Viitanen M, Nagren K, Helin S, Scheinin M, Rinne JO (2009). Follow-up of [¹¹C]PIB uptake and brain volumen in patients with Alzheimer disease and controls. *Neurology* 73: 1186-1192.

-Schmahmann JD (2003). Vascular síndromes of the thalamus. *Stroke* 34: 2264-2278.

-Schott JM, Rossor MN (2003). The grasp and other primitive reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 558-560.

-Schuitemaker A, Kropholler MA, Boellaard R, van der Flier WM, Kloet RW, van der Doef TF, Knol DL, Windhorst AD, Luurtsema G, Barkhof F, Jonker C, Lammerstma AA, Scheltens P, van Berckel BNM (2013). Microglial activation in Alzheimer's disease: an (R)-[¹¹C]-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Aging* 34: 128-136.

-Schwarz S, Froelich L, Burns A (2012). Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry* 25: 542-550.

-Scott SK, McGettigan C, Eisner F (2009). A little more conversation, a Little less action: candidate roles for the motor cortex in speech perception. *Nature Reviews Neurosci* 10: 295-302.

-Serrano CM, Dillon C, Castro DM, Iturry M, Rojas GJ, Bartoloni L, Taragano F, Allegri RF (2010). Síntomas neuropsiquiátricos en la afasia progresiva primaria. *Rev Neurol* 50: 58-59.

-Sevilla Gómez C, Corrales Arroyo MJ, Ortiz Pascual A. Demencias: concepto y diagnóstico diferencial (2007). En: Peña-Casanova J, Neurología de la conducta y Neuropsicología. Madrid: editorial Panamericana.

-Shaw LM, Korecka M, Clark CM, Lee VM, Trojanowski JQ (2007). Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 6: 295-303.

-Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung de Aburto MA, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowal AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME (2001). Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 286: 2120-2127.

-Silverman DH (2004). Brain F18-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 45: 594-607.

-Silverman (2009). PET in the evaluation of Alzheimer's disease and related disorders. New York: Springer.

-Simmons WK, Martin A (2009). The anterior temporal lobes and the functional architecture of semantic memory. *J Int Neuropsychol Soc* 15: 645-649.

-Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Bookheimer SY, Miller KJ, Lavretsky H, Burggren AC, Cole GM, Vinters HV, Thompson PM, Huang SC, Satyamurthy N, Phelps ME, Barrio JR (2006). PET on brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Eng J Med* 355: 2652-2663.

-Sonnen JA, Montine KS, Quinn JF, Kaye JA, Breitner JCS, Montine TJ (2008). Biomarkers for cognitive impairment and dementia in elderly people. *Lancet Neurol* 7: 704-714.

-Sonty SP, Mesulam MM, Thompson CK, Johnson NA, Weintraub S, Parrish TB, Gitelman DR (2003). Primary progressive aphasia: PPA and the language network. *Ann Neurol* 53: 35-49.

-Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennet DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH (2011). Towards defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute of Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 280-292.

-Spillantini MG, Goedert M (2013). Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 12: 609-622.

-Spires-Jones TL, Stoothoff WH, Calignon A, Jones PB, Hyman BT (2009). Tau pathophysiology in neurodegeneration: a tangled issue. *Trends Neurosci* 32: 150-159.

-Stacy M, Jankovic J (1992). Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. *Neurol Clin* 10: 341-359.

-Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, de Knijff P, Heutink P, van Gool WA, Scheltens P, Ravid R, Oostra BA, Niermeijer MF, van Swieten JC (1998). Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology* 50: 1541-1545.

-Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Ward BD, Hammeke TA (2002). Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology* 59: 238-244.

-Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, Dhawan V, Lesser M, Vonsattel JP, Fahn S, Eidelberg D (2010). Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol* 9: 149-158.

-Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, Caselli RJ, Knopman DS, Petersen RC (2004). Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology* 63: 1168-1174.

- Tekin S, Fairbanks LA, O'Connor S, Rosenberg S, Cummings JL (2001). Activities of daily living in Alzheimer's disease: neuropsychiatric, cognitive, and medical illness influences. *Am J Geriatr Psychiatry* 9: 81-86.

- Teng E, Becker BW, Woo E, Knopman DS, Cummings JL, Lu PH (2010). Utility of the Functional Activities Questionnaire for Distinguishing Mild Cognitive Impairment from Very Mild Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 24: 348-353.

- Teunisse S, Derix MM, Crevel H (1991). Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Arch Neurol* 48: 274-277.

- Thompson CK, Lukic S, King MC, Mesulam MM, Weintraub S (2012). Verb and noun deficits in stroke-induced and primary progressive aphasia: the Northwestern Naming Battery. *Aphasiology* 26: 632-655.

- Thulborn KR, Carpenter PA, Just MA (1999). Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke. *Stroke* 30: 749-754.

- Trejo-Martínez D, Jiménez-Ponce F, Marcos-Ortega J, Conde-Espinosa R, Fárber-Barquera A, Velasco-Monroy AL, Velasco-Campos F (2007). Aspectos anatómicos y funcionales sobre el área de Broca en neurocirugía funcional. *Rev Med Hosp Gen Mex* 70: 141-149.

- Vallejo Ruiloba J (2006). *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría* (6ª edición). Barcelona: Masson Elsevier.

- van Boxtel MPJ, Bosma H, Jolles J, Vreeling FW (2006). Prevalence of primitive reflexes and the relationship with cognitive change in healthy adults. *J Neurol* 253: 935-941.

- Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Rideout HJ, Stefanis L (2011). Pathological roles of alfa-synuclein in neurological disorders. *Lancet Neurol* 10: 1015-1025.

- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Trojanowski JQ, Shaw LM, Bernstein MA, Aisen PS, Weiner M, Petersen RC, Jack CR (2010). Serial MRI and CSF biomarkers in normal aging, MCI and AD. *Neurology* 75:143-151.

- Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-Tavoletti M, Harada R, Mulligan RS, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Okamura N (2012). The challenges of tau imaging. *Futur Neurol* 7: 409-421.

- Vreeling FW, Houx PJ, Jolles J, Verhey FR (1995). Primitive reflexes in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 8: 111-117.

- Wadia PM, Lang AE (2007). The many faces of corticobasal degeneration. *Parkinsonism and Relat Disord* 13 (Supl.3): S336-S340.

- Wang L, Roe CM, Snyder AZ, Brier MR, Thomas JB, Xiong C, Benzinger TL, Morris JC, Ances BM (2012). Alzheimer disease family history impacts resting state functional connectivity. *Ann Neurol* 72: 571-577.

- Weintraub S, Fahey C, Johnson N, Mesulam MM, Gitelman DR, Weitner BB, Rademaker A (2006). Vasectomy in men with primary progressive aphasia. *Cogn Behav Neurol* 19: 190-3.

- Weistbury C, Bub D (1997). Primary progressive aphasia: a review of 112 cases. *Brain and Language* 60: 381-406.

- Wells RG, deKemp RA, Beanlands RSB (2009). Positron emission tomography instrumentation. En: Heller GV, Mann A y Hendel R, *Nuclear cardiology: technical applications*. New York: McGraw-Hill Medical.

- Whitwell JL, Jack CR Jr, Kantarci K, Weigand SD, Boeve BF, Knopman DS, Drubach DA, Tang-Wai DF, Petersen RC, Josephs KA (2007). Imaging correlates of posterior cortical atrophy. *Neurobiol Aging* 28: 1051-1061.

- Williams DR, Lees AJ (2009). Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 8: 270-279.

- Williams GB, Nestor NJ, Hodges JR (2005). Neural correlates of semantic and behavioral deficits in frontotemporal dementia. *Neuroimage* 24: 1042-1051.

- Wilson SM, Dronkers NF, Ogar JM, Jang J, Growdon ME, Agosta F, Henry ML, Miller BL, Gorno-Tempini ML (2010a). Neural correlates of syntactic processing in the non-fluent variant of primary progressive aphasia. *J Neurosci* 30: 16845-16854.

- Wilson SM, Henry ML, Besbris M, Ogar JM, Dronkers NF, Jarrold W, Miller BL, Gorno-Tempini ML (2010b). Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain* 133: 2069-2088.

- Xu G, McLaren DG, Ries ML, Fitzgerald ME, Bendlin BB, Rowley HA, Sager MA, Atwood C, Asthana S, Johnson SC (2009). The influence of parental history of Alzheimer's disease and apolipoprotein E epsilon4 on the BOLD signal during recognition memory. *Brain* 132: 383-391.

- Yang L, Rieves D, Ganley C (2012). Brain amyloid imaging: FDA approval of Flortbetapir F18 injection. *N Eng J Med* 367: 885-887.

- Zekry D, Hauw JJ, Gold G (2002). Mixed dementia: epidemiology, diagnosis and treatment. *J Am Geriatr Soc* 50: 1431-1438.

- Zhao P, Zhang B, Gao S (2012). 18[F]-FDG PET study on the idiopathic Parkinson's disease from several parkinsonian-plus syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 18: S60-62.

10. ANEXOS

ANEXO 1. Criterios para el diagnóstico clínico de la afasia progresiva primaria y sus variantes (Gorno-Tempini y cols 2011).

| |
|---|
| 1. Afasia progresiva primaria |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. La manifestación clínica predominante es la dificultad con el lenguaje. 2. El déficit lingüístico es la principal causa de alteración en las actividades de la vida diaria. 3. La afasia debería ser el déficit inicial y principal durante las fases iniciales de la enfermedad. 4. Se excluyen del diagnóstico aquellos casos en que: <ol style="list-style-type: none"> a) El patrón del déficit se explica por otra enfermedad no degenerativa del sistema nervioso central o trastorno médico. b) La alteración cognitiva se explica mejor por un diagnóstico psiquiátrico. c) Hay una afectación inicial prominente en memoria episódica, memoria visual o trastorno visuoperceptivo. d) Hay una alteración conductual prominente. |
| 2. Afasia progresiva primaria variante no fluente o agramatical |
| <p>Debe cumplirse al menos uno de los dos siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agramatismo en la producción del lenguaje. - Habla dificultosa, con esfuerzo, con errores inconsistentes y distorsiones (apraxia del habla) <p>Y dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afectación de la comprensión de frases gramaticalmente complejas. - Comprensión de palabras sencillas respetada. - Conocimiento de los objetos respetado. |
| 3. Afasia progresiva primaria variante semántica |
| <p>Deben cumplirse los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nominación por confrontación alterada - Comprensión de palabras sencillas alteradas. <p>Y al menos tres de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conocimiento de los objetos alterado, particularmente para términos poco utilizados o familiares. |

- Dislexia superficial o disgrafía.
- Repetición respetada.
- Producción del lenguaje (motora y gramatical) respetadas.

4. Afasia progresiva primaria variante logopénica

Deben cumplirse los siguientes criterios:

- Recuperación de palabras individuales en el habla espontánea y nominación alteradas.
- Repetición de frases y oraciones alterada.

Y al menos tres de los siguientes:

- Errores fonológicos en el habla espontánea y la nominación.
- Comprensión de palabras sencillas y del conocimiento de los objetos respetado.
- Función motora del habla respetada.
- Ausencia de agramatismo franco.

ANEXO 2.

Criterios diagnósticos de las variantes de afasia progresiva primaria apoyados con imagen.

| | |
|--|--|
| Criterios clínicos de APP variante no fluente y al menos uno de: | -Atrofia en RM predominante en región fronto-insular posterior izquierda. -Hipoperfusión o hipometabolismo en SPECT o PET en región fronto-insular posterior izquierda. |
| Criterios clínicos de APP variante semántica y al menos uno de: | -Atrofia en RM predominante en región temporal anterior izquierda. -Hipoperfusión o hipometabolismo en SPECT o PET en región temporal anterior izquierda. |
| Criterios clínicos de APP variante logopénica y al menos uno de: | -Atrofia en RM predominante en región perisilviana posterior o parietal izquierda. -Hipoperfusión o hipometabolismo en SPECT o PET en región perisilviana posterior o parietal izquierda. |

ANEXO 3. Hoja de registro.

| | | |
|-------------------------|---|---|
| Registro APP y otros | | |
| Fecha entrevista: | | |
| ANAMNESIS | | |
| 1 | NHC | |
| 2 | Apellidos, Nombre | |
| 3 | F.nacimiento | |
| 4 | F.primer visita Neurología | |
| 5 | Edad de inicio síntomas | |
| 6 | Enfermedad actual (primeros síntomas, evolución, otros...). | |
| 7 | Teléfono | |
| ANTECEDENTES PERSONALES | | |
| 8 | Peso | |
| 9 | Talla | |
| 10 | Sexo | 1=varón, 2=mujer |
| 11 | HTA | 1=sí, 2=no |
| 12 | DM | 1=sí, 2=no |
| 13 | Dislipemia | 1=sí, 2=no |
| 14 | Cardiopatía | 1=sí, 2=no |
| 15 | ¿Qué cardiopatía? | |
| 16 | Ictus previo | 1=sí, 2=no |
| 17 | Preferencia manual | 1=zurdo, 2=diestro, 3=lateralidad cruzada |
| 18 | Dislexia o tr.de aprendizaje | 1=sí, 2=no |
| 19 | Vasectomía | 1=sí, 2=no |

| | | |
|--------------------------|---|---|
| 20 | Otros AP | |
| 21 | Grado de escolarización | -No escolarizado -Primarios incompletos -Primarios -Secundarios -Diplomatura -Licenciatura |
| 22 | Años de escolarización | |
| 23 | Leía y escribía? | 1=analfabeto 2=leía y escribía sin fluidez 3=leía y escribía con fluidez |
| 24 | Profesión | |
| 25 | Idioma materno | |
| 26 | Segunda lengua? (materna o aprendida?) | |
| 27 | Tr.auditivos? | |
| 28 | Tr.visuales? | |
| 29 | Antecedentes personales de enfermedad psiquiátrica | |
| 30 | Antecedentes personales oftalmológicos | |
| ANTECEDENTES FAMILIARES | | |
| 31 | Demencia | 1=sí, 2=no |
| 32 | Tipo de demencia | |
| 33 | Alteraciones psiquiátricas | |
| 34 | Dislexia | |
| CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | | |
| 35 | Primer síntoma? | |
| 36 | Síntomas lingüísticos: ¿cuáles? ¿cuál primero? | |
| 37 | Cree que ha disminuido la fluencia desde el inicio? | |
| 38 | Problemas de memoria? Cuándo? | |
| 39 | Conoce a la gente? | |


| | | |
|--------------------|--|------------|
| 40 | Alteraciones de conducta ¿cuáles? | 1=sí, 2=no |
| 41 | Desinhibición? | |
| 42 | Ansiedad? | |
| 43 | Irritabilidad? | |
| 44 | Alucinaciones? | 1=sí 2=no |
| 45 | Caídas? Precoces? | |
| 46 | Tr.deglución? | |
| 47 | Tr.marcha | |
| 48 | Síncopes? | |
| 49 | Disautonomía? | |
| 50 | Trastorno del sueño? TCSREM? | |
| 51 | Fecha primer síntoma o déficit | |
| 52 | Fecha segundo síntoma o déficit | |
| <u>EXPLORACIÓN</u> | | |
| 53 | Exploración neurológica general -Func.superiores. *negligencia (bisectriz). *extinción sensitiva y visual. *reflejos de liberación frontal: palmomentoniano, grasping, hociqueo, glabellar. -Pares craneales: *pupilas. *mov.oculares: Alineamiento. Seguimiento. Sacadas. Sacadas reflejas. Otros: *resto de pares craneales. | |


| | | |
|--|---|-------------|
| | -Motor: *fuerza *reflejos *r.plantar. *tono. *rigidez axial. *bradicinesia *Froment. *atrofia *fasciculaciones -Sensibilidad. -Coordinación: | |
| 54 | *praxis gestual unimanual (/10) *praxis gestual bimanual (/8) | |
| 55 | Lateralidad (Test de Harris) *Ojo *Mano *Pie Conclusión: | |
| 56 | Evaluación del habla -disartria -apraxia del habla | |
| 57 | Apraxia de miembros | 1=sí, 2=no |
| 58 | Apraxia orofacial | |
| 59 | Parkinsonismo | 1=sí, 2=no |
| 60 | Motoneurona | 1=sí, 2=no |
| 61 | Alt.oculomotoras | 1=sí, 2=no |
| 62 | Apraxia constructiva | 1=sí, 2=no. |
| TESTS NEUROPSICOLÓGICOS UTILIZADOS PREVIAMENTE | | |
| 63 | Fecha 1 | |
| 64 | Fecha 2 | |
| 65 | Fecha 3 | |
| TESTS NEUROPSICOLÓGICOS ACTUALES | | |


| | | |
|--------------------------------|--|----------------------------|
| 66 | Addenbrooke's Cognitive Examination | Puntuación total: |
| | | |
| | Orientación | |
| | Atención y concentración | |
| | Memoria | |
| | Fluencia verbal fonémica | |
| | Fluencia verbal semántica | |
| | Lenguaje | |
| | Visuoespacial | |
| 67 | Cociente VLOM | |
| 68 | Minimental | Puntuación total: |
| | | Falla en: |
| 69 | Conocimiento semántico | |
| 70 | Deletreo | |
| 71 | PASS | (rellenar en hoja adjunta) |
| 72 | Evaluación neuropsicológica específica | 1=sí, 2=no. |
| <u>ESCALAS FUNCIONALES</u> | | |
| 72 | IDDD | (rellenar en hoja adjunta) |
| 73 | FAQ | (rellenar en hoja adjunta) |
| <u>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS</u> | | |
| 74 | TC craneal | 1=sí, 2=no |
| 75 | Fecha TC | |
| 76 | Resultado TC | |
| 77 | Resonancia Magnética | 1=sí, 2=no |
| 78 | Fecha RM | |
| 79 | Resultado RM | |
| 80 | SPECT | 1=sí, 2=no |

| | | |
|--------------------------|--|------------|
| 81 | Fecha SPECT | |
| 82 | Resultado SPECT | |
| 83 | PET | 1=sí, 2=no |
| 84 | Fecha PET | |
| 85 | Resultado PET | |
| <u>TRATAMIENTO</u> | | |
| 86 | Por afasia/demencia: | |
| 87 | ¿Ha hecho rehabilitación del lenguaje? | |
| 88 | Medicación actual: | |
| <u>DIAGNÓSTICO FINAL</u> | | |
| 89 | | |

ANEXO 4. Interview for Daily Living Deterioration in Dementia (IDDD).

| | |
|---|---|
|  <p>IDDD. (Teunisse et al.1994).</p> <p>Fecha:</p> | <p>Personal:</p> <p>Act.complejas:</p> <p>Total:</p> |
| <p>Rodee con un círculo la respuesta que corresponda:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No necesita ayuda o no hay cambios en la ayuda que necesita. 2. A veces necesita ayuda/necesita ayuda con más frecuencia. 3. Siempre o casi siempre necesita ayuda/o siempre o casi siempre necesita ayuda con más frecuencia. 8. Nunca ha realizado esta actividad, no la realizaba antes. 9. El cuidador no puede juzgar esta actividad. | |
| <p align="center">CUIDADO PERSONAL</p> | |
| <p>1. ¿Tiene usted que decirle que se lave (tener iniciativa para lavarse, no solamente las manos o la cara, sino también todo el cuerpo)?</p> | <p>1 2 3 8 9</p> |
| <p>2. ¿Tiene que ayudarlo a lavarse (encontrar el jabón, enjabonarse y enjuagarse el cuerpo)?</p> | <p>1 2 3 8 9</p> |
| <p>3. ¿Tiene que decirle que se debería secar (tiene iniciativa en secarse, por ejemplo, buscando o yéndole a buscar la toalla)?</p> | <p>1 2 3 8 9</p> |
| <p>4. ¿Le ayuda a secarse? (secarle partes del cuerpo)</p> | <p>1 2 3 8 9</p> |
| <p>5. ¿Tiene que decirle usted que debería vestirse (tiene iniciativa en vestirse, por ejemplo, dirigiéndose al armario)?</p> | <p>1 2 3 8 9</p> |
| <p>6. ¿Debe ayudarlo a vestirse poniéndole las prendas adecuadamente?</p> | <p>1 2 3 8 9</p> |
| <p>7. ¿Debe ayudarlo a abrocharse los zapatos, cremalleras o botones?</p> | <p>1 2 3 8 9</p> |
| <p>8. ¿Debe decirle que se debería cepillarse los dientes o peinarse?</p> | <p>1 2 3 8 9</p> |
| <p>9. ¿Debe usted ayudarlo a cepillarse los dientes?</p> | <p>1 2 3 8 9</p> |
| <p>10. ¿Debe usted ayudarlo a peinarse?</p> | <p>1 2 3 8 9</p> |
| <p>11. ¿Debe decirle que debe comer?</p> | <p>1 2 3 8 9</p> |

| | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------------------|---|---|---|---|-----------------------|--|--|--|--|
|  | IDDD. (Teunisse et al.1994). | | | | | Personal: | | | | |
| Fecha: | | | | | | Act.complejas: | | | | |
| | | | | | | Total: | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 12. ¿Debe ayudarle usted a preparar una rebanada de pan? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 13. ¿Debe usted ayudarle a cortar carne o patatas? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 14. ¿Debe ayudarle a beber o a comer? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 15. ¿Debe decirle que vaya al water? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 16. ¿Debe ayudarle en el water? (desvestirse, usar el water, usar el papel higiénico). | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| ACTIVIDADES COMPLEJAS | | | | | | | | | | |
| 17. ¿Debe usted ayudarle a orientarse en casa (encontrar las distintas habitaciones)? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 18. ¿Debe usted ayudarle a orientarse en entornos familiares fuera de casa? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 19. ¿Tiene la iniciativa de comprar con la misma frecuencia que antes, sabe calcular lo que necesita? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 20. ¿Tiene que ayudarle a comprar (orientándose en las tiendas, obteniendo los productos en la cantidad necesaria)? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 21. ¿Debe usted, o el empleado de la tienda, decirle que debe pagar? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 22. ¿Tiene que ayudarle usted, o el empleado de la tienda, en el acto de pagar (saber cuánto debe pagar y cuánto le han de devolver) | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 23. ¿Tiene interés en el periódico, libros o correo con la misma frecuencia que antes? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 24. ¿Debe usted ayudarle en la lectura (entender el lenguaje escrito)? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 25. ¿Debe usted ayudarle a escribir una carta o postal o rellenar un impreso? (escribiendo más de una frase) | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |
| 26. ¿Es capaz de empezar una conversación con otras personas con la misma frecuencia que antes? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | | | | | |

|  IDDD. (Teunisse et al.1994). Fecha: | Personal: | | | | |
|--|-----------------------|---|---|---|---|
| | Act.complejas: | | | | |
| | Total: | | | | |
| | | | | | |
| 27. ¿Debe usted ayudarle a expresarse verbalmente? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 28. ¿Es capaz de poner atención en una conversación con otra persona con la misma frecuencia que antes? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 29. ¿Debe usted ayudarle a entender el lenguaje hablado? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 30. ¿Tiene iniciativa en usar el teléfono con la misma frecuencia que antes (en responder el teléfono o llamando a alguien)? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 31. ¿Debe usted ayudarle en el uso del teléfono? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 32. ¿Debe usted ayudarle a buscar cosas por la casa? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 33. ¿Debe usted decirle que apague el gas o la cafetera? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |

ANEXO 5. Functional Activities Questionnaire.



CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FUNCIONAL (FAQ)

PERSONA QUE INFORMA SOBRE EL SUJETO: _____

RELACIÓN CON EL SUJETO: _____

A continuación le preguntamos acerca de cómo se maneja su familiar en la actualidad en tareas de la vida diaria y puntúe cada pregunta de acuerdo con el siguiente baremo:

0= normal. Es capaz de hacer solo esa tarea. También puntúe 0 si nunca lo hizo pero usted cree que podría hacerlo solo.


1=con dificultad, pero se maneja solo. También puntúe 1 si nunca lo hizo pero usted cree que si tuviera que hacerlo lo haría solo pero con dificultad.

2=necesita ayuda para hacerlo (pero lo hace).

3=no lo hace (es dependiente para esa tarea).

| | | |
|----|---|--|
| 1 | ¿Maneja o administra su propio dinero? | |
| 2 | ¿Puede hacer la compra solo? (alimentos, ropa, cosas de casa) | |
| 3 | ¿Puede prepararse él/ella solo el café y luego apagar el fuego? | |
| 4 | ¿Puede hacerse solo la comida? | |
| 5 | ¿Está al corriente de noticias de su vecindario y/o de su Comunidad? | |
| 6 | ¿Puede prestar atención, entender, opinar sobre las noticias de la radio, programas de TV, libros o revistas? | |
| 7 | ¿Se acuerda de las fechas de fiestas familiares o de si queda con alguien, o de los días festivos? | |
| 8 | ¿Es capaz de manejar su propia medicación? | |
| 9 | ¿Es capaz de viajar solo fuera de su barrio y volver a casa? | |
| 10 | ¿Saluda apropiadamente a sus amistades o gente de su entorno? | |
| 11 | ¿Puede salir a la calle solo sin peligro? | |

ANEXO 6. Progressive aphasia severity scale (PASS).

|  | | Servicio de Neurología HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS |
|---|---|--|
| PACIENTE: | | Fecha: |
| Progressive aphasia severity scale (PASS) (Sapolsky 2010) | | |
| Dominio PASS | Descripción | Puntuación |
| Articulación | Capacidad para decir sonidos y sílabas apropiadamente y sin esfuerzo | |
| Fluencia | Grado por el cual el habla fluye fácilmente o es interrumpida por vacilaciones, rellenos, pausas; reducción de la fluencia se asocia a descenso de la longitud de las frases y las palabras por minuto. | |
| Sintaxis y gramática | Uso de formas de palabras, elementos de enlace (y, un) y el orden adecuado de palabras cuando se forman frases y oraciones en la modalidad más utilizada (habla o escritura). | |
| Recuperación de palabra y expresión | Capacidad para expresar las palabras | |
| Repetición | Capacidad para repetir palabras, frases, oraciones; la dificultad no debería ser atribuible a problemas en la memoria de procesamiento; no penalizar por distorsiones en el sonido por apraxia del habla o disartria. | |
| Comprensión auditiva | Capacidad para entender frases y oraciones (ej. conversación, órdenes) | |
| Comprensión de palabra única | Capacidad para entender palabras aisladas escritas o habladas. | |
| Lectura | Capacidad para decodificar y entender el material escrito; la dificultad no debería ser atribuible a un problema primario de visión. | |
| Escritura | Capacidad para escribir y deletrear; dificultad no debería ser atribuible a un problema motor primario. | |
| Comunicación funcional | Capacidad para comunicar a pesar de la afectación del lenguaje/habla; capacidad para compensar la afectación. | |
| 0: normal. 0.5: cuestionable o afectación muy leve. 1: afectación leve. 2: moderada. 3: severa. | | <u>PASS Sum-of-Boxes:</u> |

Patient Name:

Primary mode of expression (speech, writing, gesture, etc.):

Visit Date and Type:

Rater name:

| | 0 normal | 0.5 questionable/very mild impairment | 1 mild impairment | 2 moderate impairment | 3 severe impairment | n/a not assessed |
|---|---|---|--|---|--|---------------------|
| ARTICULATION: ability to say sounds and syllables accurately and effortlessly | Normal articulation. | Occasional misarticulation and/or effortful or hesitant speech, or dysarthria; difficulty repeating "pa ta ka" and/or pronouncing multi-syllabic words; 100% intelligible. | Mild and consistent difficulty with articulation; most utterances are intelligible. | Moderate difficulty with articulation; half of utterances are intelligible. | Minimal or no intelligible speech. | Not assessed. |
| FLUENCY: degree to which speech flows easily or is interrupted by hesitations, fillers, pauses; reduced fluency is associated with decreased phrase length and words per minute (WPM) | Normal flow of speech. | Speech contains occasional blank pauses or use of fillers (umm); reduced WPM and/or phrase length. | Speech is in short phrases, interrupted with pauses or groping for words but there are occasional runs of fluent speech. | Dysfluencies in most utterances; phrase length rarely exceeds three words. | Severely dysfluent speech; phrase length rarely exceeds one word. May not speak. | Not assessed. |
| SYNTAX AND GRAMMAR: use of word forms (run, ran), functor words (the, an), and word order when forming phrases and sentences in most used modality (speech or writing) | No difficulty in the use of grammar and syntax. | Occasional agrammatism or paragrammatism (i.e., odd sentence structure such as, "I my car drive in your house."); may complain it is effortful to combine words into phrases or sentences | Frequent agrammatism; sentence structures are simple; frequent misuse/ommission of grammatical words or morphology | Utterances contain mostly content words with rare use of syntactic word groupings, functor words, or morphological markers | Single word utterances or no speech/writing. | Not assessed. |
| WORD RETRIEVAL AND EXPRESSION: ability to express the intended word through most used modality (speech or writing) | Difficulty limited to rare word-finding problem or tip-of-the tongue feeling. | Noticeable word-finding pauses during conversation or testing; may substitute a more common word or provide a description of the word (circumlocution); expresses message with most details; may use stereotyped phrases. | Word finding difficulty (pauses or struggling) occurs several times in a 5-minute conversation; difficulty naming common objects; occasional semantic or phonemic paraphasias; expresses overall message with few details. | Most utterances lack meaningful content; expresses some general meaning with no details. | Utterances rarely contain meaning and may be neologistic; unable to come up with the word or a circumlocution in most instances. | Not assessed. |
| REPETITION: ability to repeat words, phrases, sentences; difficulty should not be attributable to working memory problem; do not penalize for sound distortions resulting from apraxia of speech or dysarthria | No difficulty repeating words, phrases, and sentences. | Difficulty repeating complex or lengthy sentences. | Difficulty repeating simple sentences (e.g., It's a sunny day in Boston) and/or phrases (e.g., no ifs, ands, or buts). | Difficulty repeating multi-syllabic words; can consistently repeat mono-syllabic words. | Unable to repeat even mono-syllabic words. | Not assessed. |
| AUDITORY COMPREHENSION: ability to understand spoken phrases and sentences (e.g., conversation, commands); difficulty should not be attributable to working memory problem | Normal auditory comprehension in conversation or in executing complex commands. | Requests repetition and/or complains people talk too fast. Or, displays difficulty comprehending complex sentences in testing. This difficulty may not be apparent in conversation. | Understands simple sentences and follows one-step commands and some two-step commands; comprehension breaks down about half of the time in conversation and for most multi-step commands. | Understands only familiar or routine phrases or commands. | Minimal display of understanding of what is said to him/her. | Not assessed. |
| SINGLE WORD COMPREHENSION: ability to understand spoken or written single words | No difficulty understanding single words in conversation or testing. | Occasional difficulty understanding low frequency words (e.g., cork); may question the meaning of words (e.g., "What is a ?"). | Displays lack of word comprehension several times in a brief conversation but able to carry on reasonably meaningful conversation. | Understands some high frequency and/or familiar words. Questions the meaning of many words in conversation. | Minimal comprehension of single words. | Not assessed. |
| READING: ability to decode and understand written material; difficulty should not be attributable to an elementary visual problem | No change in reading habits or ability. | Reads less or complains of difficulty reading. Able to perform well on simple tests of reading, but may demonstrate difficulty on challenging tasks. | Has given up usual reading habits. Reads short paragraphs (2 or 3 sentences) well enough to understand some meaning. | Reads single words well enough to understand them, or may make regularization errors; difficulty reading beyond short phrases for meaning. | Non-functional reader. | Not assessed. |
| WRITING: ability to write and spell; difficulty should not be attributable to an elementary motor problem | No change in writing habits or ability. | Writes less or complains of difficulty writing. Able to perform well on simple tests of writing, but may demonstrate difficulty on challenging tests. | Has given up usual writing habits. Writes phrases and sentences that express meaning but with frequent agrammatism and grammatical errors. May make spelling errors that are reported to be a change from baseline. | Writes meaningful and functional words or two-word phrases. May make spelling errors that are reported to be a change from baseline. | Non-functional writer. | Not assessed. |
| FUNCTIONAL COMMUNICATION: participation in social situations and overall success in communication | No change in ability or motivation to communicate. Or, able to compensate successfully for the problem. | Works or performs daily routine with modifications (e.g., taking a job with few communication demands) to get around the communication difficulty. Alternatively, may not realize that communications are ineffective and tries to communicate. | Stopped working and/or reduced activities due to communication problem. Difficulty with social conversation results in few attempts. Alternatively, may not realize communications are ineffective most of the time and continues to attempt to communicate. | Communicates only with caregiver/family primarily about wants and needs. Alternatively, is insistent at communicating despite failure to convey accurate message. | Minimal participation in communicative interactions, even with caregiver. Gestures may or may not be preserved. | Not assessed. |

ANEXO 7. CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR).

| Clinical Dementia Rating (CDR) | | | | | |
|---|--|---|---|--|---|
| | Sano CDR 0 | Muy leve o Cuestionable CDR 0,5 | Demencia leve CDR 1 | Demencia moderada CDR 2 | Demencia grave CDR 3 |
| Memoria | No existe alteración de la memoria, a lo sumo olvidos leves o inconsistentes | Olvidos leves consistentes. Recuerdo parcial de los acontecimientos; olvido “benigno” | Pérdida moderada de memoria; más marcada para acontecimientos recientes; el defecto interfiere con las actividades diarias | Pérdida grave de memoria; solamente retiene el material hiperaprendido; se pierden los nuevos materiales | Grave pérdida de memoria, solamente permanecen fragmentos |
| Orientación | Totalmente orientado | Totalmente orientado excepto una leve dificultad en las relaciones temporales | Dificultad moderada con las relaciones temporales; orientado en lugar durante la exploración; puede tener una desorientación geográfica | Grave dificultad con las relaciones temporales; generalmente desorientado en tiempo, con frecuencia en lugar | Solamente orientado en persona |
| Juicio y resolución de problemas | Resuelve los problemas cotidianos y las tareas y las finanzas correctamente. Buen juicio en relación a realizaciones previas | Leve afectación en la resolución de problemas, semejanzas y diferencias | Moderada dificultad en manejar problemas, semejanzas, diferencias; usualmente se mantiene el juicio social. | Gravemente afectado en manejar problemas, semejanza, diferencias; el juicio social usualmente está afectado | Incapaz en establecer juicios o resolver problemas |
| Función en la comunidad | Función independiente en su nivel habitual en el trabajo, compras y grupos sociales y de voluntariado | Leve alteración en estas actividades | Incapaz de actuar independientemente en estas actividades aunque puede estar implicado en algunas; aparece como normal en una inspección informal | No pretende una función independiente fuera del hogar. Aparenta estar lo suficiente bien para llevarle a actos fuera de casa | Ausencia de pretensión de una función independiente fuera de casa. Aparenta demasiado enfermo para llevarle a actos fuera de casa |
| Casa y aficiones | Se mantiene la vida en casa, aficiones e intereses intelectuales | Leve afectación de la vida en casa, aficiones e intereses intelectuales | Afectación leve pero definida de la función fuera de casa; abandona las tareas más difíciles; abandona los intereses y aficiones más complicados | Solamente están preservadas las tareas simples; intereses muy limitados, que mantiene pobremente | No existe una función significativa fuera de casa |
| Cuidado personal | Totalmente capaz en su autocuidado. | | Necesita estímulos | Requiere asistencia en vestirse, en la higiene y en cuidar los efectos personales | Requiere mucha ayuda en el cuidado personal; incontinencia frecuente |

ANEXO 8. TABLA-RESUMEN DE PACIENTES CON APP.

| NºPaciente | Edad | Sexo | Evolución (años) | Tipo APP | Breve descripción clínica (sólo se reseñan las alteraciones del lenguaje) | APP plus | PASS total | CDR |
|------------|------|-------|------------------|---------------|---|---------------------|------------|-----|
| 1 | 79 | Varón | 4,5 | Logopénica | Dificultad para encontrar palabras, disnomia, circunloquios, parafasias fonémicas y semánticas, disecofemia amnésica. Déficit comprensión. | Memoria | 15,0 | 2 |
| 3 | 74 | Mujer | 2 | Logopénica | Dificultad para encontrar palabras, hipofluencia cualitativa, parafasias fonémicas. Disecofemia amnésica. | Memoria | 9,0 | 2 |
| 4 | 81 | Mujer | 4,5 | Logopénica | Dificultad para encontrar palabras. Disnomia marcada, parafasias fonémicas, disecofemia amnésica. | Memoria | 10,0 | 2 |
| 5 | 74 | Mujer | 3,5 | Agramatical | Hipofluencia cuantitativa, apraxia del habla, parafasias fonéticas. | Corticobasal | 10,0 | 0,5 |
| 7 | 85 | Varón | 2,9 | Agramatical | Hipofluencia cuantitativa, agramatical, parafasias fonéticas, disartria, disprosodia. | Parkinsonismo (PSP) | 5,5 | 0,5 |
| 9 | 69 | Mujer | 6,5 | Logopénica | Hipofluencia cualitativa. Disnomia muy marcada. Disecofemia amnésica. Agrafía. | Memoria | 13,5 | 2 |
| 10 | 66 | Varón | 8,0 | Semántica | Olvidos de palabras, fallos de comprensión. Anomia, déficit comprensión de palabras, déficit conocimiento semántico. Parafasias verbales semánticas (supraordinales). | Tr. conducta | 9,0 | 1 |
| 14 | 73 | Mujer | 6,0 | Agramatical | Dificultad en encontrar palabras. Lenguaje pobre, ecolálico, con estereotipias, perseveraciones. | Corticobasal | 20,5 | 3 |
| 15 | 68 | Varón | 3,5 | Semántica | Anomia, déficit de comprensión de palabras. Parafasias verbales semánticas. | - | 7,5 | 1 |
| 16 | 68 | Varón | 1,0 | Indeterminada | Dificultad en encontrar palabras. Disnomia leve sin otras alteraciones. | - | 1,5 | 0 |
| 25 | 84 | Varón | 2,0 | Agramatical | Hipofluencia cuantitativa, leve agramatismo. | - | 3,5 | 0,5 |
| 27 | 84 | Varón | 6,0 | Logopénica | Dificultad en encontrar palabras. Anomia, | - | 5,5 | 0,5 |

| | | | | | | | | |
|----|----|-------|-----|---------------|--|-------------------|------|-----|
| | | | | | disecofemia amnésica, parafasias fonémicas ocasionales. | | | |
| 28 | 80 | Mujer | 2,0 | Agramatical | Disnomia, parafasias fonéticas, leve agramatismo en el discurso. | - | 5,5 | 0 |
| 29 | 74 | Varón | 4,0 | Agramatical | Hipofluencia cuantitativa, agramatismo. Afasia global, sólo emite alguna estereotipia. | Tr. conducta, ELA | 26,0 | 3 |
| 30 | 80 | Mujer | 5,0 | Indeterminada | Dificultad en encontrar palabras. Pausas en el discurso, disnomia. Repetición y comprensión conservadas. | Memoria | 4,5 | 0,5 |
| 31 | 77 | Mujer | 4,4 | Logopénica | Dificultad en encontrar palabras. Hipofluencia cualitativa, disecofemia amnésica, parafasias fonémicas, alexia, agrafia. | - | 11,0 | 0,5 |
| 36 | 72 | Varón | 9,0 | Logopénica | Dificultad en encontrar palabras, anomia marcada. Disecofemia amnésica. | - | 15,0 | 1 |
| 37 | 80 | Varón | 1,5 | Agramatical | Hipofluencia cuantitativa muy marcada con tendencia al mutismo. Agramatical. Parafasias fonéticas. | - | 19,0 | 0,5 |
| 38 | 87 | Mujer | 4,0 | Agramatical | Hipofluencia cuantitativa marcada, agramatical. | - | 23,5 | 1 |
| 39 | 73 | Mujer | 3,0 | Logopénica | Hipofluencia cualitativa, anomia. Disecofemia amnésica. | - | 11,0 | 1 |
| 40 | 77 | Mujer | 5,0 | Logopénica | Hipofluencia cualitativa, anomia. Disecofemia amnésica. | Memoria | 11,0 | 0,5 |
| 41 | 71 | Mujer | 1,0 | Agramatical | Disnomia, lenguaje hipofluente, parafasias y paragrafias subléxicas. Disecofemia fonológica y amnésica. | Tr. conducta | 10,0 | 0,5 |
| 49 | 77 | Mujer | 2,0 | Logopénica | Dificultad en encontrar palabras. Disnomia, disecofemia amnésica. | Memoria | 2,0 | 0,5 |
| 52 | 53 | Varón | 4,5 | Agramatical | Dificultad en encontrar palabras, agramatismo. Hipofluencia marcada, casi mutista. | ELA | 23,0 | 1 |
| 54 | 86 | Mujer | 2,5 | Indeterminada | Dificultad en encontrar palabras. Anomia de producción. | - | 0,5 | 0 |

| | | | | | | | | |
|----|----|-------|-----|-------------|--|---------|------|-----|
| 56 | 83 | Mujer | 2,0 | Logopénica | Dificultad en encontrar palabras. Anomia de producción, disecofemia amnésica. Memoria semántica en límite bajo de la normalidad. | - | 10,5 | 0,5 |
| 60 | 89 | Varón | 1,5 | Logopénica | Dificultad en encontrar palabras. Hipofluencia cualitativa, anomia, disecofemia amnésica. | Memoria | 8,0 | 1 |
| 67 | 74 | Mujer | 5,5 | Semántica | Olvidos de palabras. Hiperfluente. Escasa anomia durante el discurso, evidente en la denominación visuoverbal y verboverbal. Memoria semántica deficitaria. Repetición normal. Conductas de aproximación semánticas. | - | 5,5 | 0,5 |
| 71 | 77 | Varón | 2,0 | Logopénica | Dificultad en encontrar palabras. Anomia fonológica, disecofemia fonológica y amnésica. | - | 4,0 | 1 |
| 79 | 68 | Mujer | 0,8 | Logopénica | Dificultad en encontrar palabras. Anomia, disecofemia amnésica. | Memoria | 3,0 | 0,5 |
| 85 | 62 | Mujer | 1,0 | Agramatical | Hipofluencia cuantitativa. Anomia, agramatismo. Parafasias fonéticas. Disartria asociada. | ELA | 5,5 | 0,5 |
| 94 | 84 | Mujer | 0,8 | Agramatical | Hipofluencia cuantitativa. Parafasias fonéticas. Agramatismo. Disecofemia. | - | 5,5 | 0,5 |

ANEXO 9. TABLA-RESUMEN DE PACIENTES CONTROLES.

| Nº paciente | Edad | Sexo | Evolución (años) | Grupo | Diagnóstico | CDR |
|-------------|------|-------|------------------|-----------------------|-------------------------------|-----|
| 2 | 20 | Varón | 1,5 | Controles patológicos | Infarto migrañoso | 0 |
| 6 | 57 | Mujer | 1,2 | Controles focales | Atrofia cortical posterior | 0,5 |
| 8 | 71 | Varón | 3,0 | Controles patológicos | EA con afasia | 1 |
| 11 | 68 | Mujer | 5,0 | Controles patológicos | Degeneración corticobasal | 3 |
| 12 | 68 | Mujer | 9,0 | Controles patológicos | Tr. de conducta no progresivo | 1 |
| 13 | 74 | Mujer | 16,0 | Controles patológicos | Demencia vascular | 3 |
| 17 | 74 | Varón | 0,6 | Controles patológicos | Demencia vascular | 0,5 |
| 18 | 86 | Mujer | 1,0 | Controles patológicos | Demencia con cuerpos de Lewy | 2 |
| 19 | 71 | Varón | 1,5 | Controles patológicos | Demencia con cuerpos de Lewy | 2 |
| 20 | 58 | Mujer | 4,0 | Controles patológicos | EA | 0,5 |
| 21 | 69 | Varón | 3,0 | Controles patológicos | DFT variante conductual | 0,5 |
| 22 | 79 | Varón | 14,0 | Controles patológicos | Depresión | 0 |
| 23 | 57 | Mujer | - | Controles sanos | - | 0 |
| 24 | 75 | Varón | 6,0 | Controles patológicos | EA | 2 |
| 26 | 66 | Varón | 0,7 | Controles patológicos | DFT variante conductual | 0,5 |
| 32 | 70 | Mujer | 6,5 | Controles patológicos | PSP | 2 |
| 33 | 68 | Mujer | 6,0 | Controles patológicos | EA con afasia | 3 |
| 34 | 88 | Mujer | 0,5 | Controles focales | Alucinaciones auditivas | 0 |
| 35 | 67 | Varón | 2,0 | Controles patológicos | DFT variante conductual-ELA | 1 |
| 42 | 81 | Mujer | 1,0 | Controles focales | Alucinaciones auditivas | 0 |
| 43 | 70 | Mujer | 4,0 | Controles focales | Alucinaciones auditivas | 0,5 |
| 44 | 85 | Varón | 7,5 | Controles patológicos | EA con afasia | 2 |
| 45 | 58 | Varón | 2,0 | Controles patológicos | PSP | 1 |
| 46 | 68 | Varón | 2,0 | Controles patológicos | Atrofia multisistémica | 0,5 |
| 47 | 76 | Varón | 3,0 | Controles patológicos | EA | 1 |
| 48 | 78 | Mujer | - | Controles sanos | - | 0 |
| 50 | 63 | Mujer | 8,0 | Controles focales | Atrofia cortical posterior | 3 |
| 51 | 69 | Varón | 1,0 | Controles patológicos | Quejas subjetivas memoria | 0 |
| 53 | 85 | Varón | 1,0 | Controles patológicos | EA | 0,5 |

| | | | | | | |
|----|----|-------|------|-----------------------|-------------------------------|-----|
| 55 | 52 | Mujer | 1,6 | Controles patológicos | Síndrome de Korsakoff | 0,5 |
| 57 | 62 | Varón | 2,0 | Controles patológicos | EA | 0,5 |
| 58 | 55 | Varón | 9,0 | Controles patológicos | Indeterminado | 0,5 |
| 59 | 52 | Mujer | - | Controles sanos | - | 0 |
| 61 | 69 | Mujer | 2,0 | Controles patológicos | DFT variante conductual | 1 |
| 62 | 64 | Mujer | 4,0 | Controles patológicos | EA | 1 |
| 63 | 85 | Varón | - | Controles sanos | - | 0 |
| 64 | 83 | Mujer | 5,0 | Controles patológicos | DFT variante conductual | 1 |
| 65 | 67 | Varón | 4,0 | Controles patológicos | Depresión | 0,5 |
| 66 | 73 | Varón | - | Controles sanos | - | 0 |
| 68 | 63 | Varón | - | Controles sanos | - | 0 |
| 69 | 60 | Mujer | 0,5 | Controles patológicos | Quejas subjetivas memoria | 0 |
| 70 | 84 | Varón | 1,0 | Controles patológicos | PSP | 0,5 |
| 72 | 71 | Varón | 3,0 | Controles patológicos | EA con afasia | 1 |
| 73 | 72 | Varón | 10,0 | Controles patológicos | Indeterminado | 0,5 |
| 74 | 49 | Varón | 2,5 | Controles patológicos | Deterioro cognitivo vascular | 0,5 |
| 75 | 70 | Mujer | 3,0 | Controles patológicos | EA | 1 |
| 76 | 67 | Varón | 2,3 | Controles patológicos | Degeneración corticobasal | 1 |
| 77 | 62 | Mujer | 2,5 | Controles focales | Atrofia cortical posterior | 0,5 |
| 78 | 55 | Varón | 2,0 | Controles patológicos | Depresión | 0 |
| 80 | 71 | Mujer | - | Controles sanos | - | 0 |
| 81 | 73 | Mujer | 5,5 | Controles patológicos | EA con afasia | 1 |
| 82 | 75 | Mujer | 2,0 | Controles patológicos | EA | 0,5 |
| 83 | 88 | Mujer | - | Controles sanos | - | 0 |
| 84 | 76 | Varón | 10,0 | Controles patológicos | Tr. de conducta no progresivo | 0,5 |
| 86 | 80 | Mujer | 3,0 | Controles patológicos | EA con afasia | 1 |
| 87 | 61 | Varón | 7,0 | Controles patológicos | DFT variante conductual | 1 |
| 88 | 88 | Mujer | 5,0 | Controles patológicos | EA | 3 |
| 89 | 63 | Mujer | 2,5 | Controles patológicos | EA | 0,5 |
| 91 | 79 | Mujer | 6,0 | Controles patológicos | EA con afasia | 2 |
| 92 | 46 | Mujer | 3,5 | Controles patológicos | Leucodistrofia | 2 |
| 93 | 73 | Varón | 0,5 | Controles patológicos | EA | 0,5 |

| | | | | | | |
|----|----|-------|-----|-----------------------|-------------------------------|---|
| 95 | 74 | Mujer | 3,0 | Controles patológicos | EA con afasia | 1 |
| 96 | 74 | Mujer | 2,5 | Controles patológicos | Afasia vascular no progresiva | 0 |
| 97 | 86 | Varón | - | Controles sanos | - | 0 |

